

Nutrición Hospitalaria

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
 ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
 ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
 ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

ARTÍCULOS ESPECIALES. SPECIAL ARTICLES

- Documento de consenso SENPE/SEGHN/ANECIPN/SECP sobre vías de acceso en nutrición enteral pediátrica
Consensus on paediatric enteral nutrition access: a document approved by SENPE/SEGHN/ANECIPN/SECP 1
- El estudio RESMENA-S: Reducción del Síndrome Metabólico; una estrategia multidisciplinar basada en la crononutrición y la educación nutricional, junto con control dietético y psicológico
The Reduction of the Metabolic Syndrome in Navarra-Spain (RESMENA-S) study. A multidisciplinary strategy based on chrononutrition and nutritional education, together with dietetic and psychological control 16
- Importancia del agua en la hidratación de la población española: documento FESNAD 2010
Importance of water in the hydration of the Spanish population: FESNAD 2010 document 27



REVISIONES. REVIEWS

- Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial
Advances in the knowledge of the use of micronutrients in artificial nutrition 37
- Efecto del índice glucémico sobre la oxidación lipídica y la composición corporal
Effect of the glycemic index on lipid oxidation and body composition 48
- Revisando conceptos de nutrición artificial en la cirugía actual: de la energía y el nitrógeno al soporte nutrometabólico
Revising concepts of artificial nutrition in contemporary surgery: from energy and nitrogen to immuno-metabolic support 56
- Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia
Antioxidants and diabetes mellitus: review of the evidence 68

ORIGINALES. ORIGINALS

- Adhesión de gestantes a los consejos dietéticos y adecuación del aumento de peso en toda la gestación
Adherence of pregnant women to dietary counseling and adequacy of total gestational 79
- Seguridad de la glutamina oral en la abreviación del ayuno preoperatorio; un ensayo clínico doble ciego, controlado, aleatorizado
Safety of oral glutamine in the abbreviation of preoperative fasting, a double-blind, controlled, randomized clinical trials 86

ÍNDICE COMPLETO EN EL INTERIOR DE LA REVISTA



Nutr Hosp. 2011;(1)26:1-247 • ISSN (Versión papel): 0212-1611 • ISSN (Versión electrónica): 1699-5198 • CODEN NUHOEQ • S.V.R. 318

Incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE (Index Medicus), Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBECs, IBECS, MEDES, SENIOR, ScIELO, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration

Nutrición Hospitalaria

www.nutricionhospitalaria.com

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
PARENTERAL Y ENTERAL

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPANOLA DE NUTRICION

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA
DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA
DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

N.º 1

Enero-Febrero 2011 • Vol. 26
Periodicidad bimestral

Edición y Administración
AULA MÉDICA EDICIONES
(Grupo Aula Médica, S.L.)

OFICINA

C/ Princesa, 22
28008 Madrid
Tel.: 913 576 609 - Fax: 913 576 521
www.libreriasaulamedica.com

Dep. Legal: M-34.850-1982

Soporte válido: 19/05-R-CM

ISSN (Versión papel): 0212-1611

ISSN (Versión electrónica): 1699-5198

Suscripción y pedidos
AULA MÉDICA EDICIONES
(Grupo Aula Médica, S.L.)

- Por teléfono:
913 576 609
- Por fax:
913 576 521
- Por e-mail:
suscripciones@grupoaulamedica.com



www.grupoaulamedica.com • www.libreriasaulamedica.com

© AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2011

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

NUTRICIÓN HOSPITALARIA, es la publicación científica oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), de la Sociedad Española de Nutrición (SEN), de la Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (FELANPE) y de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD).

Publica trabajos en castellano e inglés sobre temas relacionados con el vasto campo de la nutrición. El envío de un manuscrito a la revista implica que es original y no ha sido publicado, ni está siendo evaluado para publicación, en otra revista y deben haberse elaborado siguiendo los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (versión oficial disponible en inglés en <http://www.icme.org>; correspondiente traducción al castellano en: http://www.metodo.uab.es/enlaces/Requisitos_de_Uniformidad_2006.pdf).

1. REMISIÓN Y PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

Los trabajos se remitirán por vía electrónica a través del portal www.nutricionhospitalaria.com. En este portal el autor encontrará directrices y facilidades para la elaboración de su manuscrito.

Cada parte del manuscrito empezará una página, respetando siempre el siguiente orden:

1.1 Carta de presentación

Deberá indicar el Tipo de Artículo que se remite a consideración y contendrá:

- Una breve explicación de cuál es su aportación así como su relevancia dentro del campo de la nutrición.
- Declaración de que es un texto original y no se encuentra en proceso de evaluación por otra revista, que no se trata de publicación redundante, así como declaración de cualquier tipo de conflicto de intereses o la existencia de cualquier tipo de relación económica.
- Conformidad de los criterios de autoría de todos los firmantes y su filiación profesional.
- Cesión a la revista **NUTRICIÓN HOSPITALARIA** de los derechos exclusivos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.
- Nombre completo, dirección postal y electrónica, teléfono e institución del autor principal o responsable de la correspondencia.
- Cuando se presenten estudios realizados en seres humanos, debe enunciarse el cumplimiento de las normas éticas del Comité de Investigación o de Ensayos Clínicos correspondiente y de la Declaración de Helsinki vigente, disponible en: <http://www.wma.net/s/index.htm>.

1.2 Página de título

Se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo (en castellano y en inglés); se evitarán símbolos y acrónimos que no sean de uso común.

Nombre completo y apellido de todos los autores, separados entre sí por una coma. Se aconseja que figure un máximo de ocho autores, figurando el resto en un anexo al final del texto.

Mediante números arábigos, en superíndice, se relacionará a cada autor, si procede, con el nombre de la institución a la que pertenecen.

Podrá volverse a enunciar los datos del autor responsable de la correspondencia que ya se deben haber incluido en la carta de presentación.

En la parte inferior se especificará el número total de palabras del cuerpo del artículo (excluyendo la carta de presentación, el resumen, agradecimientos, referencias bibliográficas, tablas y figuras).

1.3 Resumen

Será estructurado en el caso de originales, originales breves y revisiones, cumplimentando los apartados de Introducción, Objetivos, Métodos, Resultados y Discusión (Conclusiones, en su caso). Deberá ser comprensible por sí mismo y no contendrá citas bibliográficas.

Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración. En caso de no incluirse, la traducción será realizada por la propia revista.

1.4 Palabras clave

Debe incluirse al final de resumen un máximo de 5 palabras clave que coincidirán con los Descriptores del Medical Subjects Headings (MeSH): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>

1.5 Abreviaturas

Se incluirá un listado de las abreviaturas presentes en el cuerpo del trabajo con su correspondiente explicación. Asimismo, se indicarán la primera vez que aparezcan en el texto del artículo.

1.6 Texto

Estructurado en el caso de originales, originales breves y revisiones, cumplimentando los apartados de Introducción, Objetivos, Métodos, Resultados y Discusión (Conclusiones, en su caso).

Se deben citar aquellas referencias bibliográficas estrictamente necesarias teniendo en cuenta criterios de pertinencia y relevancia.

En la metodología, se especificará el diseño, la población a estudio, los métodos estadísticos empleados, los procedimientos y las normas éticas seguidas en caso de ser necesarias.

1.7 Anexos

Material suplementario que sea necesario para el entendimiento del trabajo a publicar.

1.8 Agradecimientos

Esta sección debe reconocer las ayudas materiales y económicas, de cualquier índole, recibidas. Se indicará el organismo, institución o empresa que las otorga y, en su caso, el número de proyecto que se le asigna. Se valorará positivamente haber contado con ayudas.

Toda persona física o jurídica mencionada debe conocer y consentir su inclusión en este apartado.

1.9 Bibliografía

Las citas bibliográficas deben verificarse mediante los originales y deberán cumplir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, como se ha indicado anteriormente.

Las referencias bibliográficas se ordenarán y numerarán por orden de aparición en el texto, identificándose mediante números arábigos en superíndice.

Las referencias a textos no publicados ni pendiente de ello, se deberán citar entre paréntesis en el cuerpo del texto.

Para citar las revistas médicas se utilizarán las abreviaturas incluidas en el *Journals Database*, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals>.

En su defecto en el catálogo de publicaciones periódicas en bibliotecas de ciencias de la salud españolas: <http://www.c17.net/c17/>.

1.10 Tablas y Figuras

El contenido será autoexplicativo y los datos no deberán ser redundantes con lo escrito. Las leyendas deberán incluir suficiente información para poder interpretarse sin recurrir al texto y deberán estar escritas en el mismo formato que el resto del manuscrito.

Se clasificarán con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición, siendo esta numeración independiente según sea tabla o figura. Llevarán un título informativo en la parte superior y en caso de necesitar alguna explicación se situará en la parte inferior. En ambos casos como parte integrante de la tabla o de la figura.

Se remitirán en fichero aparte, preferiblemente en formato JPEG, GIFF, TIFF o PowerPoint, o bien al final del texto incluyéndose cada tabla o figura en una hoja independiente.

1.11 Autorizaciones

Si se aporta material sujeto a copyright o que necesite de previa autorización para su publicación, se deberá acompañar, al manuscrito, las autorizaciones correspondientes.

2. TIPOS Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

2.1 Original: Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la nutrición.

2.2 Original breve: Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

2.3 Revisión: Trabajo de revisión, preferiblemente sistemática, sobre temas relevantes y de actualidad para la nutrición.

2.4 Notas Clínicas: Descripción de uno o más casos, de excepcional interés que supongan una aportación al conocimiento clínico.

2.5 Perspectiva: Artículo que desarrolla nuevos aspectos, tendencias y opiniones. Sirviendo como enlace entre la investigación y la sociedad.

2.6 Editorial: Artículo sobre temas de interés y actualidad. Se escribirán a petición del Comité Editorial.

2.7 Carta al Director: Observación científica y de opinión sobre trabajos publicados recientemente en la revista, así como otros temas de relevante actualidad.

2.8 Carta Científica: La multiplicación de los trabajos originales que se reciben nos obligan a administrar el espacio físico de la revista. Por ello en ocasiones pediremos que algunos originales se reconviertan en carta científica cuyas características son:

- Título
- Autor (es)
- Filiación
- Dirección para correspondencia
- Texto máximo 400 palabras
- Una figura o una tabla
- Máximo cinco citas

La publicación de una Carta Científica no es impedimento para que el artículo *in extenso* pueda ser publicado posteriormente en otra revista.

2.9 Artículo de Recensión: Comentarios sobre libros de interés o reciente publicación. Generalmente a solicitud del Comité editorial aunque también se considerarán aquellos enviados espontáneamente.

2.10 Artículo Especial: El Comité Editorial podrá encargar, para esta sección, otros trabajos de investigación u opinión que considere de especial relevancia. Aquellos autores que de forma voluntaria deseen colaborar en esta sección, deberán contactar previamente con el Director de la revista.

2.11 Artículo Preferente: Artículo de revisión y publicación preferente de aquellos trabajos de una importancia excepcional. Deben cumplir los requisitos señalados en este apartado, según el tipo de trabajo. En la carta de presentación se indicará de forma notoria la solicitud de Artículo Preferente. Se publicarán en el primer número de la revista posible.

EXTENSIÓN ORIENTATIVA DE LOS MANUSCRITOS				
Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Original	Estructurado 250 palabras	Estructurado 4.000 palabras	5	35
Original breve	Estructurado 150 palabras	Estructurado 2.000 palabras	2	15
Revisión	Estructurado 250 palabras	Estructurado 6.000 palabras	6	150
Notas clínicas	150 palabras	1.500 palabras	2	10
Perspectiva	150 palabras	1.200 palabras	2	10
Editorial	—	2.000 palabras	2	10 a 15
Carta al Director	—	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

3. PROCESO EDITORIAL

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos recibidos en la revista e informará, en el plazo más breve posible, de su recepción. Todos los trabajos recibidos, se someten a evaluación por el Comité Editorial y por al menos dos revisores expertos.

Los autores pueden sugerir revisores que a su juicio sean expertos sobre el tema. Lógicamente, por motivos éticos obvios, estos revisores propuestos deben ser ajenos al trabajo que se envía. Se deberá incluir en el envío del original nombre y apellidos, cargo que ocupan y email de los revisores que se proponen.

Las consultas referentes a los manuscritos y su transcurso editorial, pueden hacerse a través de la página web.

Previamente a la publicación de los manuscritos, se enviará una prueba al autor responsable de la correspondencia utilizando el correo electrónico. Esta se debe revisar detenidamente, señalar posibles erratas y devolverla corregida a su procedencia en el plazo máximo de 48 horas. *Aquellos autores que desean recibir separatas deberán de comunicarlo expresamente. El precio de las separatas (25 ejemplares) es de 125 euros + IVA.*

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN LATINO AMERICANA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL
ÓRGANO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE NUTRICIÓN, ALIMENTACIÓN Y DIETÉTICA

DIRECTOR

JESUS M. CULEBRAS FERNÁNDEZ

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Ac. Profesor Titular de Universidad
Jefe de Servicio de Cirugía. Complejo Asistencial Universitario de León.
Miembro del Instituto Universitario de Biomedicina (BIOMED)
Universidad de León. Apto 1351, 24080 León
jmculebras@telefonica.net

REDACTOR JEFE

A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS

Jefe Clínico del Servicio de Medicina Intensiva. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. Director de la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Dpto. de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid
agdl@telefonica.net

COORDINADORES DEL COMITÉ DE REDACCIÓN

IRENE BRETON

ibreton.hgugm@salud.madrid.org

CRISTINA CUERDA

mcuerda.hgugm@salud.madrid.org

IGNACIO JÁUREGUI LOBERA

ignacio-ja@telefonica.net

ROSA ANGÉLICA LAMA MORÉ

rlama.hulp@salud.madrid.org

LUIS MIGUEL LUENGO

luismiluengo@hotmail.com

DANIEL DE LUIS

dadluis@yahoo.es

DAVID MARTINEZ GÓMEZ

d.martinez@uam.es

J. M. MORENO VILLARES

jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

CARMINA WANDEN-BERGHE

carminaw@telefonica.net

COMITÉ DE REDACCIÓN

Responsable de Casos Clínicos

PILAR RIOBO (Madrid)

Responsable para Latinoamérica

DAN L. WAITZBERG (Brasil)

Asesor estadístico y epidemiológico

GONZALO MARTÍN PEÑA (Madrid)

Asesor para artículos básicos

ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ (Granada)

Coordinadora con el Comité Científico de SENPE

MERCE PLANAS VILA (Barcelona)

Coordinadora de Alimentos funcionales

M. GONZALEZ-GROSS (Madrid)

Coordinador con Felanpe

LUIS ALBERTO NIN (Uruguay)

M. ANAYA TURRIENTES

M. ARMERO FUSTER

J. ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

T. BERMEJO VICEDO

D. CARDONA PERA

M. A. CARBAJO CABALLERO

S. CELAYA PÉREZ

M. CAINZOS FERNÁNDEZ

A. I. COS BLANCO

R. DENIA LAFUENTE

A. GARCÍA IGLESIAS

P. GARCÍA PERIS

P. PABLO GARCÍA DE LUNA

C. GÓMEZ CANDELA

J. GONZÁLEZ GALLEGO

P. GONZÁLEZ SEVILLA

E. JAURRIETA MAS

J. JIMÉNEZ JIMÉNEZ

M. JIMÉNEZ LENDÍNEZ

V. JIMÉNEZ TORRES

F. JORQUERA

M. A. LEÓN SANZ

J. LÓPEZ MARTÍNEZ

C. MARTÍN VILLARES

J. L. MAURIZ

A. MIJÁN DE LA TORRE

J. C. MONTEJO GONZÁLEZ

C. ORTIZ LEYBA

A. ORTIZ GONZÁLEZ

J. ORDÓÑEZ GONZÁLEZ

J. ORTIZ DE URBINA

V. PALACIOS RUBIO

A. PÉREZ DE LA CRUZ

M. PLANAS VILA

I. POLANCO ALLUE

N. PRIM VILARO

J. A. RODRÍGUEZ MONTES

F. RUZA TARRIO

J. SALAS SALVADÓ

J. SÁNCHEZ NEBRA

J. SANZ VALERO

E. TOSCANO NOVELLA

M.^a JESÚS TUÑÓN

J. L. DE ULIBARRI PÉREZ

C. VARA THORBECK

G. VARELA MOREIRAS

C. VAZQUEZ MARTÍNEZ

A. ZARAGAZA MONZÓN

CONSEJO EDITORIAL IBEROAMERICANO

Coordinador

A. GIL (España)

C. ANGARITA (Colombia)

E. ATALAH (Chile)

M. E. CAMILO (Portugal)

F. CARRASCO (Chile)

A. CRIVELI (Argentina)

J. CULEBRAS (España)

J. FAINTUCH (Brasil)

M. C. FALCAO (Brasil)

A. GARCÍA DE LORENZO (España)

D. DE GIROLAMI (Argentina)

J. KLAASEN (Chile)

G. KLIGER (Argentina)

L. MENDOZA (Paraguay)

L. A. MORENO (España)

S. MUZZO (Chile)

F. J. A. PÉREZ-CUETO (Bolivia)

M. PERMAN (Argentina)

J. SOTOMAYOR (Colombia)

H. VANNUCCHI (Brasil)

C. VELÁZQUEZ ALVA (México)

D. WAITZBERG (Brasil)

N. ZAVALETA (Perú)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICION *PARENTERAL Y ENTERAL*

SENPE

AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral, que tiene como objetivos desde su fundación el potenciar el desarrollo y la investigación sobre temas científicos relacionados con el soporte nutricional, agradece su ayuda a los siguientes socios-entidades colaboradoras.

- **ABBOTT**
- **BAXTER S.A.**
- **B. BRAUN MEDICAL**
- **FRESENIUS - KABI**
- **GRIFOLS**
- **NESTLÉ**
- **NUTRICIA**
- **NUTRICIÓN MÉDICA**
- **VEGENAT**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

SENPE

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL

Presidente

- ABELARDO GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
agdl@telefonica.net

Vicepresidente

- MERCE PLANAS VILA
mplanas96@g.mail.com

Tesorero

- PEDRO MARSÉ MILLÁ
pmarse@telefonica.net

Secretario

- JUAN CARLOS MONTEJO GONZÁLEZ
senpe.hdoc@salud.madrid.org

Vocales

- PEDRO PABLO GARCÍA LUNA
pedrop.garcia.sspa@juntadeandalucia.es
- GUADALUPE PIÑEIRO
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es
- MAGDALENA JIMÉNEZ SANZ
mjimenezs39@enfermundi.com
- JULIA ALVAREZ
julia.alvarez@telefonica.net
- CLEOFÉ PÉREZ PORTABELLA
clperez@vhebron.net

Miembros de honor

- A. AGUADO MATORRAS
- A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS
- F. GONZÁLEZ HERMOSO
- S. GRISOLÍA GARCÍA
- F. D. MOORE†
- A. SITGES CREUS†
- G. VÁZQUEZ MATA
- J. VOLTAS BARO
- J. ZALDUMBIDE AMEZAGA

Coordinador de la página web

- JORDI SALAS SALVADÓ.
jss@correu.urv.es

Presidente de honor

- J. M. CULEBRAS FERNÁNDEZ
jmculebras@telefonica.net

Comité Científico-Educacional

Coordinadora

- JULIA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ.
julia.alvarez@telefonica.net

Comité permanente

- EMMA CAMARERO GONZÁLEZ
Emma.Camarero.Gonzalez@sergas.es
- MERCEDES CERVERA PERIS.
mariam.cervera@ssib.es
- JESÚS CULEBRAS FERNÁNDEZ
jmculebras@telefonica.net
- LAURA FRÍAS SORIANO
lfrias.hgugm@salud.madrid.org
- ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ
agil@ugr.es
- ALFONSO MESEJO ARIZMENDI
mesejo_alf@gva.es
- GABRIEL OLVEIRA FUSTER
gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es

SUMARIO

ARTÍCULOS ESPECIALES

- DOCUMENTO DE CONSENSO SENPE/SEGNPN/ANECIPN/SECP SOBRE VÍAS DE ACCESO EN NUTRICIÓN ENTERAL PEDIÁTRICA . 1
C. Pedrón Giner, C. Martínez-Costa, V. M. Navas-López, L. Gómez-López, S. Redecillas-Ferrero, J. M. Moreno-Villares, C. Benloch-Sánchez, J. Blasco-Alonso, B. García-Alcolea, B. Gómez-Fernández, M. Ladero-Morales, A. Moráis-López y A. Rosell Camps
- EL ESTUDIO RESMENA-S: REDUCCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO; UNA ESTRATEGIA MULTIDISCIPLINAR BASADA EN LA CRONONUTRICIÓN Y LA EDUCACIÓN NUTRICIONAL, JUNTO CON CONTROL DIETÉTICO Y PSICOLÓGICO 16
M.ª A. Zulet, I. Bondia-Pons, I. Abete, R. de la Iglesia, P. López-Legarrea, L. Forga, S. Navas-Carretero y J. A. Martínez
- IMPORTANCIA DEL AGUA EN LA HIDRATACIÓN DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA: DOCUMENTO FESNAD 2010 27
C. Iglesias Rosado, A. L. Villarino Marín, J. A. Martínez, L. Cabrerizo, M. Gargallo, H. Lorenzo, J. Quiles, M. Planas, I. Polanco, D. Romero de Ávila, J. Russolillo, R. Farré, J. M. Moreno Villares, P. Riobó y J. Salas-Salvadó

REVISIONES

- AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL USO DE MICRONUTRIENTES EN NUTRICIÓN ARTIFICIAL 37
M.ª Muñoz García, C. Pérez Menéndez-Conde y T. Bermejo Vicedo
- EFECTO DEL ÍNDICE GLUCÉMICO SOBRE LA OXIDACIÓN LIPÍDICA Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL 48
V. Lopes da Silva y R. de Cássia Gonçalves Alfenas
- REVISANDO LOS CONCEPTOS DE NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN LA CIRUGÍA ACTUAL: DE LA ENERGÍA Y EL NITRÓGENO AL SOPORTE NUTROMETABÓLICO 56
L. Gianotti y M. Braga
- ANTIOXIDANTES Y DIABETES MELLITUS: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA 68
C. Cuerda, L. M. Luengo, M. A. Valero, A. Vidal, R. Burgos, F. L. Calvo y C. Martínez

ORIGINALES

- ADHESIÓN DE GESTANTES A LOS CONSEJOS DIETÉTICOS Y ADECUACIÓN DEL AUMENTO DE PESO EN TODA LA GESTACIÓN 79
B. Della Libera, M. Ribeiro Baitão, M. M.ª A. de Souza Santos, P. Padilha, P. Dutra Alves y C. Saunders
- SEGURIDAD DE LA GLUTAMINA ORAL EN LA ABREVIACIÓN DEL AYUNO PREOPERATORIO; UN ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO, CONTROLADO, ALEATORIZADO 86
D. Borges Dock-Nascimento, J. E. de Aguiar-Nascimento, C. Caporossi, M. Sepulveda Magalhães Faria, R. Bragagnolo, F. Stephan Caporossi y D. Linetky Waitzberg
- ADIPOCITOQUINAS CIRCULANTES EN OBESOS MÓRBIDOS, RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS 91
D. A. de Luis, M. González Sagrado, R. Conde, R. Aller, O. Izaola y M.ª J. Castro
- ANÁLISIS DE LAS ENCUESTAS SOBRE ETIQUETADO NUTRICIONAL REALIZADAS EN EL HOSPITAL LA PAZ DE MADRID DURANTE LA 9.ª EDICIÓN DEL DÍA NACIONAL DE LA NUTRICIÓN (DNN) 2010 97
V. Loria Kohen, A. Pérez Torres, C. Fernández Fernández, M. Villarino Sanz, D. Rodríguez Durán, L. Zurita Rosa, L. Bermejo López y C. Gómez Candela
- CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA GRASA Y EN LA HISTOMORFOLOGÍA HEPÁTICAS TRAS NPT, CON Y SIN INTESTINO ULTRA-CORTO 107
J. M. Morán, A. Leal, M.ª T. Espín, E. Maciá Botejara, J. L. Amaya, M.ª I. Correa y J. Saenz Santamaría
- COMPARACIÓN DE RESULTADOS PREVIOS Y POSTERIORES A LA APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN CIRUGÍA BARIÁTRICA 116
B. Cánovas Gaillemín, J. Sastre Martos, G. Moreno Segura, O. Llamazares Iglesias, C. Familiar Casado, S. Abad de Castro, R. López Pardo y M.ª A. Sánchez-Cabezudo Muñoz
- COMPARACIÓN ENTRE LOS MÉTODOS SUBJETIVO Y OBJETIVO PARA ESTIMAR EL CONSUMO DE SODIO EN HIPERTENSOS 122
L. B. Dallepiane, I. D. Schweigert, T. R. L. Bellé, I. D. E. Battisti, T. Jesus y Á. J. G. Bós
- CONCENTRACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO 128
M.ª A. Vilaseca, L. Gómez-López, N. Lambruschini, A. Gutiérrez, R. García, S. Meavilla, J. Moreno y R. Artuch
- CONSUMO DE ACEITE DE OLIVA E INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS EN LA COHORTE ESPAÑOLA SEGUIMIENTO UNIVERSIDAD DE NAVARRA (SUN) 137
A. Mari-Sanchis, J. J. Beunza, M. Bes-Rastrollo, E. Toledo, F. J. Basterra Gortari, M. Serrano-Martínez y M. A. Martínez-González
- CORRELACIÓN ENTRE LOS PRODUCTOS DE OXIDACIÓN DE COLESTEROL (COPS) FORMADOS POR AUTOOXIDACIÓN Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR 144
M.ª Menéndez-Carreño, N. Varo, C. Mugueta, P. Restituto, D. Ansorena y I. Astiasarán

SUMARIO (continuación)

• DESARROLLO DE PRODUCTO SOBRE LA BASE DE HARINAS DE CEREALES Y LEGUMINOSA PARA NIÑOS CELÍACOS ENTRE 6 Y 24 MESES; I: FORMULACIÓN Y ACEPTABILIDAD	152
<i>P. Cerezal Mezquita, V. Urtuvia Gatica, V. Ramírez Quintanilla, N. Romero Palacios y R. Arcos Zavala</i>	
• DESARROLLO DE PRODUCTO SOBRE LA BASE DE HARINAS DE CEREALES Y LEGUMINOSA PARA NIÑOS CELÍACOS ENTRE 6 Y 24 MESES; II: PROPIEDADES DE LAS MEZCLAS	161
<i>P. Cerezal Mezquita, V. Urtuvia Gatica, V. Ramírez Quintanilla y R. Arcos Zavala</i>	
• EFECTO DE LA BAJA CARGA GLUCÉMICA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y EL HOMA EN SUJETOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD	170
<i>A. L. Armendariz-Anguiano, A. Jiménez-Cruz, M. Bacardí-Gascón y L. Hurtado-Ayala</i>	
• EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON HONGOS <i>AGARICUS SYLVATICUS</i> EN EL METABOLISMO Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL EN LA FASE POSTOPERATORIA	176
<i>R. Costa Fortes y M.ª R. Carvalho Garbi Novaes</i>	
• IMC MATERNO Y MIGRACIÓN COMO PREDICTOR DE OBESIDAD INFANTIL DE MÉXICO	187
<i>A. Jiménez Cruz, J. M. Wojcicki, M. Bacardí-Gascón, A. Castellón-Zaragoza, J. L. García-Gallardo, N. Schwartz y M. B. Heyman</i>	
• INDICACIONES NO QUIRÚRGICAS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL PERIFÉRICA	194
<i>A. Ayúcar Ruiz de Galarreta, F. Pita Gutiérrez, F. Mosteiro Pereira, L. Cordero Lorenzana, S. Gómez Canosa y C. Seco Vilariño</i>	
• MODELO ESTÉTICO CORPORAL, ACTIVIDAD FÍSICA Y CONDUCTA ALIMENTARIA	201
<i>I. Jáuregui Lobera, S. Tomillo Cid, M.ª J. Santiago Fernández y P. Bolaños Ríos</i>	
• INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y DIÁMETRO DE LA CARÓTIDA EN PACIENTES OBESOS: ESTUDIO COMPARATIVO PILOTO CON HARINA DE LINAZA Y DE CASAVA	208
<i>J. Faintuch, L. A. Bortolotto, P. C. Marques, J. J. Faintuch, J. I. França y I. Ceconello</i>	
• PESO AL NACER Y RIESGO DE OBESIDAD EN PRIMER GRADO EN UNA COHORTE DE NIÑOS CHILENOS	214
<i>S. Loiza, A. Coustasse, X. Urrutia-Rojas y E. Atalah</i>	
• REGISTRO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA (NPD) EN ESPAÑA DE LOS AÑOS 2007, 2008 Y 2009 (GRUPO NADYA-SENPE)	220
<i>C. Puiggrós, C. Gómez-Candela, L. Chicharro, C. Cuerda, N. Virgili, C. Martínez, J. M. Moreno, A. Pérez de la Cruz, J. Álvarez, L. M. Luengo, J. Ordóñez, C. Wanden-Berghe, D. Cardona, L. Laborda, C. Garde, C. Pedrón, L. Gómez, M. A. Penacho, M. A. Martínez-Olmos, A. Apezetxea, O. Sánchez-Vilar, B. Cánovas, Y. García, M. T. Forga, C. Gil y Grupo NADYA-SENPE</i>	
• UNA MEZCLA DE <i>LACTOBACILLUS PLANTARUM</i> CECT 7315 Y CECT 7316 MEJORA LA INMUNIDAD SISTEMICA EN ANCIANOS; UN ENSAYO ALEATORIO PILOTO, DE DOSIS-RESPUESTA, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO	228
<i>J. Mañé, E. Pedrosa, V. Lorén, M. A. Gassull, J. Espadaler, J. Cuñé, S. Audivert, M. A. Bonachera y E. Cabré</i>	
• INCIDENCIA DE BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER EN NIÑOS HOSPITALIZADOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL	236
<i>E. Vaquero Sosa, E. Izquierdo García, M.ª Arribabalaga Asenjo, C. Gómez Peñalba y J. M. Moreno Villares</i>	
• EVOLUCION Y SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE INTESTINO CORTO (SIC).....	239
<i>M. Martínez, M. Fabeiro, M. Dalieri, P. Barcellandí, M. Prozzi, J. Hernández, M. Alberti y A. Fernández</i>	
CARTAS CIENTÍFICAS	
• ANORMALIDADES SIGNIFICATIVAS EN PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA SECUNDARIAS A NUTRICIÓN PARENTERAL Y SU ASOCIACIÓN CON MORTALIDAD	243
<i>A. González Santos, H. E. Tamez Pérez, H. Gutiérrez Hermosillo y E. Díaz de León González</i>	
• VALIDEZ DE UN CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA QUE SE UTILIZA CON LOS PADRES DE LOS NIÑOS EN EDAD PREESCOLAR EN MÉXICO	244
<i>M. Bacardí-Gascón, C. Reveles-Rojas, W. López Gail, P. Crawford y A. Jiménez-Cruz</i>	

SUMMARY

SPECIAL ARTICLES

- CONSENSUS ON PAEDIATRIC ENTERAL NUTRITION ACCESS: A DOCUMENT APPROVED BY SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP 1
C. Pedrón Giner, C. Martínez-Costa, V. M. Navas-López, L. Gómez-López, S. Redecillas-Ferrero, J. M. Moreno-Villares, C. Benloch-Sánchez, J. Blasco-Alonso, B. García-Alcolea, B. Gómez-Fernández, M. Ladero-Morales, A. Moráis-López and A. Rosell Camps
- THE REDUCTION OF THE METABOLIC SYNDROME IN NAVARRA-SPAIN (RESMENA-S) STUDY: A MULTIDISCIPLINARY STRATEGY BASED ON CHRONONUTRITION AND NUTRITIONAL EDUCATION, TOGETHER WITH DIETETIC AND PSYCHOLOGICAL CONTROL 16
M.ª A. Zulet, I. Bondía-Pons, I. Abete, R. de la Iglesia, P. López-Legarrea, L. Forga, S. Navas-Carretero and J. A. Martínez
- IMPORTANCE OF WATER IN THE HYDRATION OF THE SPANISH POPULATION: FESNAD 2010 DOCUMENT 27
C. Iglesias Rosado, A. L. Villarino Marín, J. A. Martínez, L. Cabrerizo, M. Gargallo, H. Lorenzo, J. Quiles, M. Planas, I. Polanco, D. Romero de Ávila, J. Russolillo, R. Farré, J. M. Moreno Villares, P. Riobó and J. Salas-Salvadó

REVIEWS

- ADVANCES IN THE KNOWLEDGE OF THE USE OF MICRONUTRIENTS IN ARTIFICIAL NUTRITION 37
M.ª Muñoz García, C. Pérez Menéndez-Conde and T. Bermejo Vicedo
- EFFECT OF THE GLYCEMIC INDEX ON LIPID OXIDATION AND BODY COMPOSITION 48
V. Lopes da Silva and R. de Cássia Gonçalves Alfenas
- REVISING CONCEPTS OF ARTIFICIAL NUTRITION IN CONTEMPORARY SURGERY: FROM ENERGY AND NITROGEN TO IMMUNO-METABOLIC SUPPORT 56
L. Gianotti and M. Braga
- ANTIOXIDANTS AND DIABETES MELLITUS: REVIEW OF THE EVIDENCE 68
C. Cuerda, L. M. Luengo, M. A. Valero, A. Vidal, R. Burgos, F. L. Calvo and C. Martínez

ORIGINALS

- ADHERENCE OF PREGNANT WOMEN TO DIETARY COUNSELING AND ADEQUACY OF TOTAL GESTATIONAL WEIGHT GAIN 79
B. Della Libera, M. Ribeiro Baião, M. M.ª A. de Souza Santos, P. Padilha, P. Dutra Alves and C. Saunders
- SAFETY OF ORAL GLUTAMINE IN THE ABBREVIATION OF PREOPERATIVE FASTING. A DOUBLE-BLIND, CONTROLLED, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL 86
D. Borges Dock-Nascimento, J. E. de Aguiar-Nascimento, C. Caporossi, M. Sepulveda Magalhães Faria, R. Bragagnolo, F. Stephan Caporossi and D. Linetky Waitzberg
- CIRCULATING ADIPOCYTOKINES IN MORBID OBESE PATIENTS, RELATION WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS 91
D. A. de Luis, M. González Sagrado, R. Conde, R. Aller, O. Izaola and M.ª J. Castro
- KNOWLEDGE OF NUTRITION LABELLING IN GENERAL POPULATION; ASSESSMENT SURVEYS CONDUCTED IN LA PAZ UNIVERSITY HOSPITAL IN MADRID DURING THE 9TH NATIONAL NUTRITION DAY 2010 97
V. Loria Kohen, A. Pérez Torres, C. Fernández Fernández, M. Villarino Sanz, D. Rodríguez Durán, L. Zurita Rosa, L. Bermejo López and C. Gómez Candela
- CHANGES IN THE FAT COMPOSITION AND HISTOMORPHOLOGY OF THE LIVER IN TPN, WITH AND WITHOUT ULTRA-SHORT BOWEL 107
J. M. Morán, A. Leal, M.ª T. Espín, E. Maciá Botejara, J. L. Amaya, M.ª I. Correa and J. Saenz Santamaría
- EFFECT OF A A MULTIDISCIPLINAR PROTOCOL ON THE CLINICAL RESULTS OBTAINED AFTER BARIATRIC SURGERY 116
B. Cánovas Gaillemin, J. Sastre Martos, G. Moreno Segura, O. Llamazares Iglesias, C. Familiar Casado, S. Abad de Castro, R. López Pardo, and M.ª A. Sánchez-Cabezudo Muñoz
- COMPARISON BETWEEN SUBJECTIVE AND OBJECTIVE METHODS FOR SODIUM INTAKE ESTIMATE AMONG HYPERTENSIVE PERSONS 122
L. B. Dallepiane, I. D. Schweigert, T. R. L. Bellé, I. D. E. Battisti, T. Jesus and Á. J. G. Bós
- LONG-CHAIN POLYNSATURATED FATTY ACID CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM 128
M.ª A. Vilaseca, L. Gómez-López, N. Lambruschini, A. Gutiérrez, R. García, S. Meavilla, J. Moreno and R. Artuch
- OLIVE OIL CONSUMPTION AND INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS, IN THE SPANISH SUN COHORT 137
A. Mari-Sanchis, J. J. Beunza, M. Bes-Rastrollo, E. Toledo, F. J. Basterra Gortari, M. Serrano-Martínez and M. A. Martínez-González
- CORRELATION BETWEEN SERUM CONTENT OF THE MAIN COPs (CHOLESTEROL OXIDATION PRODUCTS) FROM AUTOOXIDATION AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS 144
M.ª Menéndez-Carreño, N. Varo, C. Mugueta, P. Restituto, D. Ansorena and I. Astiasarán

If you have problems with your subscription
write to: NH, po BOX 1351, León, Spain
or mail to: jmculebras@telefonica.net

continued ►►►

SUMMARY (continuation)

- PRODUCT DEVELOPMENT ON THE BASIS OF CEREAL AND LEGUMINOUS FLOURS TO COELIAC DISEASE IN CHILDREN BETWEEN 6-24 MONTHS; I: FORMULATION AND ACCEPTABILITY 152
P. Cerezal Mezquita, V. Urtuvia Gatica, V. Ramírez Quintanilla, N. Romero Palacios and R. Arcos Zavala
- PRODUCT DEVELOPMENT ON THE BASIS OF CEREAL AND LEGUMINOUS FLOURS TO COELIAC DISEASE IN CHILDREN AGED 6-24 MONTHS; II: PROPERTIES OF THE MIXTURES 161
P. Cerezal Mezquita, V. Urtuvia Gatica, V. Ramírez Quintanilla and R. Arcos Zavala
- EFFECT OF LOW GLYCEMIC LOAD ON BODY COMPOSITION AND HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT IN OVERWEIGHT AND OBESE SUBJECTS 170
A. L. Armendariz-Anguiano, A. Jiménez-Cruz, M. Bacardí-Gascón and L. Hurtado-Ayala
- THE EFFECTS OF *AGARICUS SYLVATICUS* FUNGI DIETARY SUPPLEMENTATION ON THE METABOLISM AND BLOOD PRESSURE OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER DURING POST SURGICAL PHASE 176
R. Costa Fortes and M.ª R. Carvalho Garbi Novaes
- MATERNAL BMI AND MIGRATION STATUS AS PREDICTORS OF CHILDHOOD OBESITY IN MEXICO 187
A. Jiménez Cruz, J. M. Wojcicki, M. Bacardí-Gascón, A. Castellón-Zaragoza, J. L. García-Gallardo, N. Schwartz and M. B. Heyman
- PARENTERAL PERIFERIC NUTRITION: NON SURGICAL INDICATIONS 194
A. Ayúcar Ruiz de Galarreta, F. Pita Gutiérrez, F. Mosteiro Pereira, L. Cordero Lorenzana, S. Gómez Canosa and C. Seco Vilariño
- BODY SHAPE MODEL, PHYSICAL ACTIVITY AND EATING BEHAVIOUR 201
I. Jáuregui Lobera, S. Tomillo Cid, M.ª J. Santiago Fernández and P. Bolaños Ríos
- SYSTEMIC INFLAMMATION AND CAROTID DIAMETER IN OBESE PATIENTS: PILOT COMPARATIVE STUDY WITH FLAXSEED POWDER AND CASSAVA POWDER 208
J. Faintuch, L. A. Bortolotto, P. C. Marques, J. J. Faintuch, J. I. França and I. Cecconello
- BIRTH WEIGHT AND OBESITY RISK AT FIRST GRADE IN A COHORT OF CHILEAN CHILDREN 214
S. Loiza, A. Coustasse, X. Urrutia-Rojas and E. Atalah
- HOME PARENTERAL NUTRITION (HPN) REGISTRY IN SPAIN FOR THE YEARS 2007, 2008 AND 2009 (NADYA-SENPE GROUP) 220
C. Puiggrós, C. Gómez-Candela, L. Chicharro, C. Cuerda, N. Virgili, C. Martínez, J. M. Moreno, A. Pérez de la Cruz, J. Álvarez, L. M. Luengo, J. Ordóñez, C. Wanden-Berghe, D. Cardona, L. Laborda, C. Garde, C. Pedrón, L. Gómez, M. A. Penacho, M. A. Martínez-Olmos, A. Apezetxea, O. Sánchez-Vilar, B. Cánovas, Y. García, M. T. Forga, C. Gil and Group NADYA-SENPE
- A MIXTURE OF *LACTOBACILLUS PLANTARUM* CECT 7315 AND CECT 7316 ENHANCES SYSTEMIC IMMUNITY IN ELDERLY SUBJECTS. A DOSE-RESPONSE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED PILOT TRIAL 228
J. Mañé, E. Pedrosa, V. Lorén, M. A. Gassull, J. Espadaler, J. Cuñé, S. Audivert, M. A. Bonachera and E. Cabré
- BLOOD-STREAM CATHETER RELATED INFECTION IN PATIENT CHILDREN RECEIVING PARENTERAL NUTRITION 236
E. Vaquero Sosa, E. Izquierdo García, M.ª Arrizabalaga Asenjo, C. Gómez Peñalba and J. M. Moreno Villares
- OUTCOME AND SURVIVAL OF PEDIATRIC SHORT BOWEL SYNDROME (SBS) 239
M. Martínez, M. Fabeiro, M. Dalieri, P. Barcellonai, M. Prozzi, J. Hernández, M. Alberti and A. Fernández
- SCIENTIFIC LETTERS**
- SIGNIFICANT LIVER FUNCTION TESTS ABNORMALITIES RELATED TO PARENTERAL NUTRITION AND ITS ASSOCIATION WITH MORTALITY 243
A. González Santos, H. E. Tamez Pérez, H. Gutiérrez Hermsillo and E. Díaz de León González
- VALIDITY OF A PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE USED WITH PARENTS OF PRESCHOOL CHILDREN IN MEXICO 244
M. Bacardí-Gascón, C. Reveles-Rojas, W. López Gail, P. Crawford and A. Jiménez-Cruz

If you have problems with your subscription
write to: NH, po BOX 1351, León, Spain
or mail to: jmculebras@telefonica.net

Special article

Consensus on paediatric enteral nutrition access: a document approved by SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP

SENPE's standardization group: C. Pedrón Giner¹, C. Martínez-Costa², V. M. Navas-López³, L. Gómez-López⁴, S. Redecillas-Ferrero⁵, J. M. Moreno-Villares⁶, C. Benlloch-Sánchez⁷, J. Blasco-Alonso³, B. García-Alcolea⁸, B. Gómez-Fernández⁸, M. Ladero-Morales⁸, A. Moráis-López⁹ and A. Rosell Camps¹⁰

¹Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid (Coordinator). Member of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP). ²Department of Pediatrics. School of Medicine. Hospital Clínico Universitario. University of Valencia. SEGHNP's member. ³Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hospital Materno Infantil. Málaga. SEGHNP's member. ⁴Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hospital San Juan de Dios. Barcelona. SEGHNP's member. ⁵Nutritional Support Unit. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona. SEGHNP's member. ⁶Nutrition Unit. Hospital 12 de Octubre. Madrid. SEGHNP's member. ⁷Pediatric Surgery. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Member of Spanish Society of Pediatric Surgery (SECP). ⁸Nurse. Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ⁹Unit Child Nutrition and Metabolism. Hospital La Paz. Madrid. SEGHNP's member. ¹⁰Unit of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. SEGHNP's member. Spain.

Reviewers:

R. A. Ashbaugh Enguádanos¹, A. Barco Galvez², A. Bautista Casanovas³, J. J. Díaz Martín⁴, L. Frías Soriano⁵, P. García Molina⁶, C. Gutiérrez Junquera⁷, M. Juste Ruiz⁸, R. A. Lama More⁹, J. M. Marugán de Miguelsanz¹⁰, J. C. Ollero Fresno¹¹, O. Poveda Jovellar¹², C. Sierra Salinas² and A. Unda Freire¹³

¹Nurse Unit of Clinical Nutrition and Dietetics. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ²Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hospital Materno Infantil. Málaga. ³Pediatric Surgery Department. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. ⁴Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁵Nurse, Nursing Unit Manager of Clinical Nutrition and Dietetics. H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid. ⁶Nurse, Pediatric Service. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ⁷Pediatric Gastroenterology Unit. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda. Madrid. ⁸Unit of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Hospital Universitario San Juan. Alicante. ⁹Unit Child Nutrition and Metabolism. Hospital La Paz. Madrid. ¹⁰Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. ¹¹Pediatric Surgery Department. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ¹²Nurse President of the National Nursing Association of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ANECIPN). ¹³Pediatric Surgery Department. Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga.

SENPE Educational Committee:

J. Álvarez, G. Oliveira, M.^a M. Cervera Peris, A. Mesejo, Á. Gil Hernández, J. Culebras, E. Camarero

Abstract

Standardization of clinical procedures has become a desirable objective in contemporary medical practice. To this effect, the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE) has endeavoured to create clinical practice guidelines and/or documents of consensus as well as quality standards in artificial nutrition. As a result, the SENPE's Standardization Team has put together the "Document of Consensus in Enteral Access for Paediatric

DOCUMENTO DE CONSENSO SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP SOBRE VÍAS DE ACCESO EN NUTRICIÓN ENTERAL PEDIÁTRICA

Resumen

La estandarización de procedimientos clínicos se ha convertido en un objetivo deseable en la práctica médica actual. La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) está haciendo un considerable esfuerzo para desarrollar guías clínicas y/o documentos de consenso así como marcadores de calidad en nutrición artificial. Como fruto de ese esfuerzo el Grupo de Estandarización de SENPE ha elaborado un Documento de Consenso sobre Vías de Acceso en Nutrición Enteral Pediátrica, avalado también por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Nacional de Enfermería de Cuidados Inten-

Correspondence: Consuelo Pedrón-Giner.
Sección de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
C/ Menéndez Pelayo, 65.
28009 Madrid.
E-mail: cpedron.hnjs@salud.madrid.org

Recibido: 1-I-2010.
Aceptado: 6-I-2010.

Nutritional Support” supported by the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP), the National Association of Pediatric and Neonatal Intensive Care Nursery (ANECIPN), and the Spanish Society of Pediatric Surgery (SECP). The present publication is a reduced version of our work; the complete document will be published as a monographic issue. It analyzes enteral access options in the pediatric patient, reviews the levels of evidence and provides the team-members’ experience. Similarly, it details general and specific indications for pediatric enteral support, current techniques, care guidelines, methods of administration and complications of each enteral access. The data published by the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) and several European Societies has also been incorporated.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:1-15)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4647

Key words: *Enteral nutrition. Children. Newborn. Enteral access. Gastrostomy.*

Abbreviation’s list

D-PEJ: Direct Percutaneous Endoscopic Jejunostomy.

EN: Enteral nutrition.

EVA: Ethylen-vinyl-acetate.

GERD: Gastroesophageal reflux disease.

NG: Naso-gastric.

PEG: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy.

PEG-J: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Jejunostomy.

PVC: Polyvinyl chloride.

Artificial nutritional support must be prescribed to paediatric patients whose requirements cannot be supplied entirely through oral intake of normal foods. The preservation, be it total or partial, of gastrointestinal function is a determining factor when choosing the nutritional support access route: Whenever possible, intake should be supplemented or replaced by oral enteral nutrition (EN) or tube and if this is impossible or insufficient, by parenteral nutrition.

The particularity of paediatric patients and their course of illness will influence treatment regimen. Children are constantly growing and maturing and generally demonstrate low tolerance to fasting. Therefore, if the illness is accompanied by reduced food intake, the risk of malnutrition increases.¹ The main indications for EN support are represented in table I.

Route of access to the digestive tract and specific indications

These will be chosen depending on the underlying disease, which influences the treatment and the nutritional support provided.^{2,4}

sivos Pediátricos y Neonatales (ANECIPN) y la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP). Esta publicación es una síntesis del documento consensado que ha incluido el estudio en profundidad del acceso enteral pediátrico, la revisión de los niveles de evidencia y la experiencia de los componentes del Grupo. Se han considerado también los datos publicados por la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) y por diversas sociedades europeas. El texto completo se publicará como un número monográfico. En este trabajo se detallan las indicaciones generales y específicas de la nutrición enteral pediátrica, las técnicas, los cuidados generales y específicos, el modo de administración y las complicaciones de las diversas vías de acceso.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:1-15)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4647

Palabras clave: *Nutrición enteral. Niños. Neonato. Vías de acceso. Gastrostomía.*

1. Nasoenteral tubes

Indications: These represent the access route of choice for short-term NE, less than 8-12 weeks. Also for prolonged NE, in patients for whom surgical procedures or anaesthetic for enterostomy placement are unadvisable, or in those children for whom the estimated time of tube application exceeds 12 weeks but is self-limiting.

Contraindications: When passage of a conventional tube through the nasal cavity or through the oesophagus is impossible and in children at high risk of misplacement or perforation.

Advantages: Easy placement and removal, immediate use on insertion, skin integrity maintained by taking advantage of the natural orifices.

Disadvantages: Easy to accidentally remove, accumulation of secretions in the lumen and the outer wall; prone position may cause injuries to passageway; inability to hide the tube.

a) *Gastric tube:* Intra-gastric access should be used whenever possible. Suitable gastric emptying is required. It can be placed via the nasal (nasogastric NG) or oral (oral-gastric) cavities; the latter should be used in neonates (to reduce nasal injury) and in children with choanal atresia.

b) *Jejunal catheter:* Recommended when there is risk of bronchopulmonary aspiration, such as cases of gastric ileus and gastroesophageal reflux disease (GERD), cases of oesophageal or gastric fistula and acute pancreatitis, in order to avoid stimulation of pan-

Table I
Indications for tube feeding in children

<p><i>Ingestion and/or swallowing disorders</i></p>	<p><i>Orofacial anomalies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cleft palate, Pierre-Robin syndrome, other orofacial development abnormalities - Injuries and orofacial tumours <p><i>Cricopharyngeal dysphagia</i></p> <p><i>Oesophageal disorders</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Oesophageal atresia or stenosis - Tracheo-oesophageal fistula <p><i>Immature sucking reflex</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prematurity (< 34 weeks) <p><i>Newborn who do not meet their requirements orally</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Preterm - Ventilated newborn <p><i>Encephalopathy with psychomotor retardation</i></p> <p><i>Neuromuscular diseases</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Werdnig-Hoffman disease - Guillain-Barré syndrome - Duchenne disease <p><i>Patients in coma with/without mechanical ventilation</i></p> <p><i>Eating disorders</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anorexia nervosa - Other changes in eating behaviour
<p><i>Digestion and absorption disorders</i></p>	<p><i>Surgical short bowel syndrome</i></p> <p><i>Severe or prolonged diarrhoea due to mixed-origin mucosal dysfunction</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Malabsorption syndrome - Infections - Post chemotherapy, post irradiation enteritis - Graft versus host disease <p><i>Serious tract motility disorders</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction - Extensive Hirschsprung disease <p><i>Severe pancreatitis (jejunal infusion)</i></p> <p><i>Severe pancreatic insufficiency</i></p> <p><i>Hepatopathy/chronic cholestasis</i></p> <p><i>Intestinal/hepatic transplantation</i></p>
<p><i>Extraintestinal diseases with high requirements that cannot be reached for orally</i></p>	<p><i>Chronic kidney disease</i></p> <p><i>Congenital heart disease</i></p> <p><i>Severe respiratory disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cystic fibrosis - Bronchopulmonary dysplasia - Malformations of the thoracic cage <p><i>Critically ill patients</i></p> <p><i>Cancer disease, Bone marrow transplant (BMT)</i></p> <p><i>Severely impaired skin integrity</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Major burns - Severe epidermolysis bullosa - Severe ichthyosis <p><i>Recurrent infections with/without immunodeficiency</i></p>
<p><i>Diseases in which the EN is an essential part of treatment</i></p>	<p><i>Metabolic diseases</i> (administration of formulas specific and/or for prolonged periods of fasting)</p> <p><i>Crohn's disease</i> (when indicated)</p>
<p><i>Other indications</i></p>	<p><i>Moderate-severe primary protein-caloric malnutrition</i></p> <p><i>Preoperative EN</i> in previously malnourished patients</p>

creatic secretion. After gastrointestinal surgery, early feeding is facilitated with rapid recovery of jejunal motility in critically ill patients, contributing to intestinal barrier-function maintenance and preventing bacterial translocation.

2. Gastrostomy

Indications: In cases of long duration invasive EN (> 8-12 weeks), provided that the stomach is not affected by primary disease and there are no upper gastrointestinal fistulas. The patient should display adequate gastroduodenal emptying. Gastrostomy types are the following:

a) *Percutaneous:* The recommended technique, either endoscopically (percutaneous endoscopic gastrostomy —PEG—) or radiologically. PEG is a simple and safe technique by which nutritional support can be instituted early in patients at risk.⁵ Fluoroscopic insertion is recommended in severe oesophageal stenosis when surgical gastrostomy is not possible. In long-term NE gastrostomy, the gastrostomy tube can be replaced by a “button” after 2 to 3 months.

b) *Surgery:* Indicated in children requiring abdominal surgery, which is common in patients who also require gastrostomy, presenting severe GERD prone to surgical correction (fundoplication).^{6,7} It is also recommended in the following cases: severe oesophageal injury; orofacial or pharyngeal trauma; when passage of the endoscope is impossible; in patients with severe scoliosis or kyphosis; in those with ascites; in ventriculo-peritoneal patients and in cases of abdominal surgery.⁵ Surgery can be done by Stamm or laparoscopy. The *laparoscopic* technique is recommended in high-risk patients, who also require antireflux correction. Such cases usually concern children with myopathy.⁸

Contraindications: In circumstances where surgery can lead to serious complications (blood clotting disorders, heart failure or severe respiratory disorders...). Also surgery should be postponed in patients with intra-abdominal or anterior abdominal-wall infections.

Advantages: Provides safe and practical access, avoiding nasopharyngeal injuries resulting from carrying nasoenteral tubing long-term.⁵ Tubing is hidden under clothing, thus body image is not marred to the same degree as in NG. Tube calibre is higher than in the nasoenteral tubing, therefore obstruction is unusual.

Disadvantages: For placement, children must be anesthetized. Fluoroscopic insertion require appropriate facilities and these imaging techniques cause high irradiation.⁹

Jejunostomy: Recommended when there is severe GERD or uncontrollable gastroparesis. Surgical placement in children is exceptional. It is considered when patients require jejunal feeding for more than 6 months, but is rarely used given the high number of surgical complications.¹⁰

Techniques of access

1. Nasoenteral tubing²⁻⁴

Whenever possible, the child should be informed in order to obtain maximum cooperation and reduce anxiety aroused by the procedure. In case of NG tube placement, the nose-umbilicus distance is used as external reference. When naso- jejunal placement is required, 15-20 cm must be added to this distance. It is essential to verify the correct location.

a) *Gastric insertion:* The tube is inserted, after lubrication when necessary, via the more permeable nostril, with the patient sitting or inclined at 45-90° and the neck slightly flexed. The tube is pushed gently, and if the patient can assist he/she is asked to swallow or drink while the tube moves along, in order to facilitate passage through the oesophagus.

b) *Jejunal insertion:* Placement may be performed by normal gastrointestinal peristaltic action but this is laborious and is usually only successful in some cases. It can also be achieved through certain manoeuvres, administering air and postural changes (lying laterally on the right) or by endoscopy.

2. Gastrostomy

Shall be performed under general anaesthesia, in all cases. Antibiotic prophylaxis may be indicated.

a) *Percutaneous.* There are two main methods:^{4,5,11-13}

– The Gauderer and Ponsky pull-through technique: After visualization of the oesophagus, cardia and gastric chamber, the stomach is pumped, a point is chosen on the greater curvature (between the navel and the lower part of costal margin), checking in the monitor image that slight pressure applied to the skin of the abdominal wall corresponds identically to the target area marked on the stomach, the abdominal wall and stomach are punctured, then a guidewire is inserted, held by the endoscopic snare or biopsy forceps. The endoscope-guidewire is pulled out through the mouth. The end of the feeding tube is attached to the guidewire, which is pulled from the abdominal wall. The tube is pulled down through the mouth, oesophagus and stomach. An incision of 3-4 mm

is made at the exit point to facilitate egress of the tube, endoscopically checking placement of the tube head. The outer tube is cut to the desired length and the device is secured.

- The Sacks-Vine push-pull technique, used in fluoroscopic placement: A NG tube is inserted by which the stomach is insufflated. A radiopaque object is placed in the epigastrium and by fluoroscopy the intraluminal object-gas distance is measured. The stomach is punctured in the left lateral side of the rectus muscle below the costal margin, checking the intragastric incision. Following, with the Seldinger technique, a guidewire is advanced through the lumen of the trocar and necessary dilators and, finally, the tube is passed over the guidewire. Its position is checked by infusing radiocontrast and the tube is secured.
- Recently, implementation by gastropexy has been described, which allows direct endoscopic placement of a button.

b) *Surgery*:¹⁴ The *Stamm* technique is recommended for children of any age, due to its simplicity, effectiveness and the ease of removing the device when it is no longer useful, with subsequent spontaneous closure of the gastric and abdominal walls. After a small supra-umbilical midline laparotomy, a segment of the greater curvature is extracted, near the fundus, the anterior stomach wall is fastened to the abdominal wall with temporary sutures in the centre of which an incision (by needle and J-wire) is made.

The gastrostomy button or tube is inserted through a small cutaneous counter-incision, and guided into the stomach where it is attached to the abdominal wall. The skin is sutured. In almost all cases, a gastrostomy button is fitted to facilitate the child's autonomy.

Other techniques include minimally invasive procedures (mini-laparotomy and laparoscopy) with cutaneous infiltration of local anaesthetic into aponeurotic-muscle planes, thus the complications arising from this surgical technique have decreased significantly.

3. Jejunostomy

This modality involves inserting the tube into the jejunum via a surgical technique or through a PEG (gastrojejunostomy).¹⁵ In the latter case, following the placement of a PEG (20 Fr or larger), a jejunostomy tube (9-12 Fr) is passed through it, which is guided endoscopically to the jejunum. Also jejunal placement can be fluoroscopically guided.⁷

4. Removal and replacement of gastrostomy

PEG tubes can be removed by traction and by endoscopy. Replacement can be accomplished by: 1)

low-profile button with internal balloon device or mushroom-shaped tip. The former are easy to replace. The balloon must simply be deflated and removed. Replacing mushroom-shaped devices is more laborious and painful. A snare is introduced through the button so the mushroom can be caught in the stomach and pulled out; 2) balloon gastrostomy tube, which is easy to place because the balloon only needs to be inflated and the tube attached to the abdominal wall.

Material

EN delivery requires specific equipment, consisting of an infusion system comprising a container, a supply line, a nutrition pump and nasogastric, nasointestinal, gastrostomy or jejunostomy tubes and other accessories.^{2,16}

1. Formula container

It is the container in which the formula to be administered is placed, regardless of its origin. They are made of PVC (polyvinyl chloride), EVA (ethylene-vinylacetate) or other materials.¹⁷

a) Original container. It is a ready-to-use container holding formula. This reduces the risk of contamination, saves money, can be properly identified and allows exact volumes to be administered. Containers can be made of glass, plastic, tin or Tetra Brick.

b) Empty flexi or semi-rigid container. It is generally recommended to use manufactured packaging whenever possible. Flexible and semi-rigid containers can be reused, although it is ideal and desirable to use them once only in 24 or 36 consecutive hours.

2. Supply Lines

They are usually made of flexible transparent PVC and there are for administration by both gravity flow or by pump. The proximal end is attached to the container or package and the distal end to the tube.¹⁷ In addition, the system has a filter, drip chamber or a flow regulator.

3. Nutrition pump

Is a device that automatically controls the volume of formula that passes through the tube, allowing a continuous flow or as a bolus without oscillations.¹⁷ There are three types: peristaltic, volumetric and syringe¹⁷ (table II).

4. EN Tubes

a) *Nasoenteral tubes*. When selecting, it is recommended to take into consideration: the material used for manufacture, the length, size, use of snare/guide and harness, the type of connector, characteristics of the distal end, the existence of positioning markings and lubricant used.^{3,4,18,19} (table III).

b) *Tubes for enterostomy*:

1. *Gastrostomy tube*:²⁰ made of polyurethane for medical use or silicone. Those available are (table IV):

- Surgical gastrostomy tube.
- Percutaneous gastrostomy tube (endoscopic —PEG—, or radiological):
 - For the pull-through technique (by traction or the Gauderer-Ponsky technique).
 - For the push-through technique (by pressure or the Sacks-Vine technique).

- For the direct puncture technique and gastrostomy.
- Gastrostomy replacement kits (either PEG or surgical).
 - Balloon catheter kit.
 - Low profile or button kit.

2. *Jejunostomy tube*

Available: Jejunostomy surgical tubes, direct percutaneous jejunostomy (D-PEJ) and gastrojejunostomy tubes or transgastric jejunostomy (PEG-J) (table V).

5. *Other accessories*

Quick-release and safety clamps; connectors of different sizes for replacement in case of breakage, devices for measuring the depth of the stoma; extension sets to connect the button to the delivery tube; delivery tubes; cleaning brushes; seals.

Table II
Enteral feeding pumps

Company	Brand	Pump type	Ambulatory	Flow rates Increments (ml/h)	Flow rate accuracy	Size (cm) = Height x width x depth	Battery expected life	Weight
Abbott	Flexiflo Companion®	Volumetric	Yes	5-300 ml/h 1 ml	± 10%	Pump only 10.92 x 15.24 x 4.32 With battery charger 15.24 x 17.02 x 8.38	8 h (at 150 ml/h)	675 g Battery charger: 1,125 g
	Flexiflo Companion Clear Star®	Volumetric	Yes	1-300 ml/h 1 ml	± 10% ± 0,5 ml/h	Pump only 10.92 x 15.24 x 4.32 With battery charger 15.24 x 17.02 x 8.38	24 h	Pump: 600 g Battery charger: 700 g
	Flexiflo Quantum®	Volumetric Automatic flush feature	No	1-300 ml/h 1 ml Automatic flush: 25 ml of water/1 hour	± 10% ± 0,5 ml	20.96 x 19.05 x 15.24	8 h at 125 ml/h	3,270 g
	Flexiflo Patrol®	Peristaltic	No	1-300 ml/h 1 ml	± 10% ± 0,5 ml	21.59 x 16.51 x 12.19	8 h at 125 ml/h	3,000 g
Nestlé Nutrition	Compat® Standard	Peristaltic	No	1-295 ml 1 ml	± 10%	14 x 18 x 10	8 h at 100 ml/h	2,500 g
	Compat® Go	Peristaltic	Yes	1-600 ml/h 1 ml when < 100 ml 10 ml when > 100 ml	± 10%	12.8 x 11.4 x 4.3	24 h at 125 ml/h	480 g
Grifols	Nutriflow II®	Peristaltic	No	1-300 ml/h 1 ml	± 10%	17 x 26 x 14	10 h at 150 ml/h	2,750 g
	Nubo®	Peristaltic	Yes	1-400 ml/h 1 ml	± 10%	15.5 x 10.5 x 4.5	24 h at 125 ml/h	530 g
Nutricia	Flocare® Infinity	Peristaltic	Yes	1-4,000 ml/h 1 ml	± 5%	9.5 x 14 x 3.5	24 h at 125 ml/h	392 g
Covidien	Kangaroo ePump	Peristaltic	Yes	1-300 ml/h 1 ml	± 10%	16.8 x 16.3 x 11.7	15 h at 125 ml/h	1,100 g

Table III
Nasoenteric feeding tubes for paediatric EN

Brand Company	Comfil® Grijols	Flexiflo® Abbott	Compat Soft® Nestlé Nutrition	Compat Stay-pat® Nestlé Nutrition	Flocare® Nutricia	Nasoenteric tube Bengmark Flocare® Nutricia	Freka® Freka-Paed® Fresenius-Kabi	Vygon®
Material	Polyurethane	Polyurethane	Polyurethane	Polyurethane	Polyurethane	Polyurethane	Polyurethane/ Silicone	PVC/ Polyurethane/ Silicone
Radiopaque	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Connector	Luer type with Y connector and universal adaptor	Y connector with universal adaptor	Y connector with universal adaptor/ Luer-Lock (L-L)	Y connector with universal adaptor	Luer type/ Universal	Luer type/ Universal	L-L type, Universal and Luer in brand Freka® Universal in brand Freka-Paed®	Luer type/ Universal
Stylet (with/without)	With/without	With/without	With/without	With	With	With	With/without	Without
Weighted tip	Without	With/without	Without	Without	Without	Without (distal spiral)	Without	Without
Distal holes	Unique lateral eye	2 or 4 lateral eyes	Several	2	3	Several	2	2 or more
Fr sizes and Length (cm)	With stylet 5 fr/56 cm 6 fr/58, 91, 109, 140 cm 8 fr/56, 91, 109, 140 cm 10 fr/91, 109, 140 cm 12 fr/109 cm Without stylet 12 fr/109 cm	With stylet and weighted tip 8 fr/91, 114 cm 12 fr/114 cm Without stylet or weighted tip 12 fr/91 cm	With stylet and Y connector with universal adaptor 8, 10 and 12 fr/120 cm Without stylet and L-L connector 5 fr/50 cm With stylet and L-L connector 7 fr/80 cm	Yeyumal 9 fr- Gastric 18 fr/150 cm	With stylet 6 fr/90, 110 cm 8 fr/110 cm 10 fr/110, 130 cm 12 fr/110 cm 14 fr/110 cm	8 fr/45 cm 10 fr/45 cm	Polyurethane L-L connector 8 fr/60, 120 cm 12 fr/120 cm Polyurethane universal connector 6.5 fr/50 cm 8 and 12 fr/120 cm Silicone L-L connector 7.6 fr/130 cm 13 fr/120 cm	PVC, L connector 4, 5, 6, 7 fr/40 cm 8, 9 and 10 fr/50 cm 6, 8 and 10 fr/125 cm PVC, universal connector 12 fr/50 cm 12 and 14 fr/125 cm Polyurethane, L connector 6, 8, 10 and 12 fr/125 cm Silicone, L connector 6, 8 and 9 fr/125 cm Silicone universal connector 12 fr/125 cm
Lubricant	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Reference markings	Cm each	At 50 and 76 cm	Cm each	No	20 cm each	10 cm each	10 cm each	According to brand

Fr: French (1 Fr = 0.3 mm). PVC: Polyvinyl chloride.

Table IV
Gastrostomy feeding tubes for pediatric EN

Company	Brand	G/PEG/B	Material	Connector	Internal retention system	Fr sizes and length (cm)	Placement technique	Endoscopic removal	Maximum suitable time for use
Abbott	Gastrostomy Flexiflo® tube	G	SIL	Y luer type	Balloon	16 and 20 Fr/16 cm	Surgery PEG substitution	No	NE
	Kit Inverta-PEG® Push technique	PEG	SIL	Y luer type	Balloon	16 and 20 Fr/16 cm	Percutaneous (push)	No	NE
	Kit Inverta-PEG® Pull technique	PEG	SIL	Y luer type	Balloon	20 Fr/16 cm	Percutaneous (pull)	No	NE
Nutricia	Flocare	PEG	PUR	Universal	Disc	10, 14 and 18 Fr/40 cm	Percutaneous (pull)	Yes	6 months
	Flocare cuBBY	B	SIL	Universal	Balloon	10, 14, 16, 18 and 20 Fr/23 cm	PEG substitution	No	3 months
	Compat® Nuport PEG	PEG	SIL	For extension system	Balloon	12, 14, 16, 18, 20 and 24 Fr/(1-4,5 cm)	PEG substitution	No	3 months
Nestlé Nutrition	Compat® PEG	PEG	PUR	Universal and luer	Disc	22 Fr	Percutaneous	No	3 months
	Compat® Gastroutube	G	SIL	Universal and luer	Disc	15 Fr	Percutaneous	Yes	3 months
	Mic PEG	PEG	SIL	Universal and luer	Balloon	22 Fr and 15 Fr	Surgery PEG substitution	No	3 months
Grijols	Mic G	G	SIL	Y luer type and universal	Ring	14, 20 and 24 Fr	Percutaneous (pull)	No	4-6 months
	Mic B	G	SIL	Y luer type and universal	Balloon	12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 and 30 Fr	Q.R, PD+G PEG substitution	No	4-6 months
	Mic Key	B	SIL	Universal	Balloon	12, 14, 16, 18, 20, 22 and 24 Fr	Q.R, PD+G PEG substitution	No	4-6 months
	Ponsky PEG	PEG	SIL	For extension system	Balloon	12, 14, 16, 18, 20 and 24 Fr/(0,8-4,5 cm)	PEG substitution R, PD+G	No	4-6 months
	Ponsky-Gauderer PEG	PEG	SIL	Y luer type and universal	Disc	16, 20 and 28 Fr (Pull) 20 and 28 Fr (Push)	Percutaneous (pull and push)	No	6-12 months
Bard	Fastrac PEG	PEG	SIL	Y luer type and universal	Disc	20 Fr	Percutaneous (pull and push)	Yes	6-12 months
	Bard button	B	SIL	Y luer type and universal	Disc	14, 16, 20 and 24 Fr (Pull) 20 and 24 Fr (Push)	Percutaneous (pull and push)	No	6-12 months
	Wizard Low Profile	B	SIL	For extension system	Dome	18, 24 and 28 Fr/(1,2-4,4 cm)	PEG substitution	No	6-12 months
	Ponsky	G	SIL	For extension system	Balloon	16, 18, 20 and 24 Fr/(1,2-4,4 cm)	PEG substitution	No	6-12 months
	Bard Tri-Funnel	G	SIL	Y luer type and universal	Ring	16 and 20 Fr	PEG substitution	No	6-12 months
	Freka PEG	PEG	SIL	Y luer type and universal	Balloon	12, 14, 16, 18, 20 and 24 Fr	PEG substitution	No	6-12 months
	Freka Gastroutube	G	PUR	Universal	Disc	9, 15 and 20 Fr	Percutaneous	No	NE
Fresenius-Kabi	Freka Gastroutube	G	SIL	Universal	Balloon	15 Fr/13 cm	PEG substitution	No	NE
	Freka button	B	SIL	For extension system	Balloon	15 Fr/(1,1-4,5 cm)	PEG substitution	No	NE
	Freka Pexact	B	SIL	Universal	Balloon	15 Fr	PD+G	No	NE
Covidien	Entrislar®	B	PUR	For extension system	Dome	12 Fr/1,2-5,0 cm 16 Fr/1,5-3,5 cm 20 Fr/1,5-5,0 cm	PEG substitution	No	5 years
	Entrislar® PEG Initial	PEG	PUR	Y luer type and universal	Dome	16 and 20 Fr	Percutaneous (pull)	No	5 years

B: Button or low profile system. Fr: French (1 Fr = 0.3 mm). G: Gastrostomy tube. PEG: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy tube. PD+G: direct puncture + gastrostomy. PUR: medical grade polyurethane. SIL: medical grade silicone. NE: not specified by the manufacturer.

Table V
Yeyunostomy feeding tubes for pediatric EN

Company	Brand	Type	Weighted tip	Material	Connector	Internal retention system (ml)	Fr sizes and Length (cm)	Placement technique	Maximum suitable time for use
<i>Nutricia</i>	Benchmark Flocare	PEG-J	No	PUR	Universal	No	8 Fr/90 cm	Through Flocare 18 Fr PEG (E)	6 weeks
	Jejunokath	Q	No	PUR	Universal	No	5 Fr and 8 Fr/50 cm	Q	3 months
<i>Nestlé Nutrition</i>	Compat J-line 9F	PEG-J	No	PUR	Y luertype and universal	No	9 Fr/120 cm	Through Compat® 15 Fr PEG (E)	30 days
	Compat® Jejunalcath 9FR	Q	No	PUR	Luer-lock	No	9 Fr/70 cm	Q	30 days
<i>Grifols</i>	MIC Yeyunostomia	Q	No	SIL	Luer/Universal	No	14 Fr	Q	4-6 months
	Mic Tj	PEG-J	Yes	SIL	Universal	Balloon 20 ml	16 Fr/15, 22, 30 and 45 cm 18 Fr/22, 30 and 45 cm 22 Fr/45 cm	E, R, PD + G	4-6 months
	Mic Tj	Q	Yes	SIL	Universal	Balloon 20 ml	16, 18 and 22 Fr/45 cm	Q	4-6 months
	Mic-Key Tj	PEG-J + button	Yes	SIL	Universal	Balloon 20 ml	Buttons: 1 to 3,5 cm length 16, 18 and 22 Fr/15, 22, 30, 45 cm	E, R, PD + G	4-6 months
<i>Bard</i>	Mic Gastroenteric	PEG-J	Yes	SIL	Universal	Balloon 5, 20 ml	16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 and 30 Fr	E, Q	4-6 months
		PEG-J	Yes	SIL	Universal	No	9 and 12 Fr/68 and 89 cm	Through 20, 24 and 28 Fr PEG	6-12 months
<i>Frexenius-Kabi</i>	Freka Intestinal Tube	PEG-J	No	PUR	Universal Y	No	9 and 12 Fr	Through Freka® 15 (9 Fr) PEG FR or Freka® 20 (12 Fr) PEG FR	NE
	Freka® FCI-SET	Q	No	PUR	Luer-lock	No	9 Fr/75 cm	Q	NE

Button: low profile system. E: Endoscopic. G: Gastrostomy tube. PEG-J: gastrostomy percutaneous endoscopic jejunostomy. PD+G: direct puncture + gastrostomy. PUR: medical grade polyurethane. SIL: medical grade silicone. Q: Surgical. R: Radiological (echo or fluoroscopy). NE: not specified by the manufacturer.

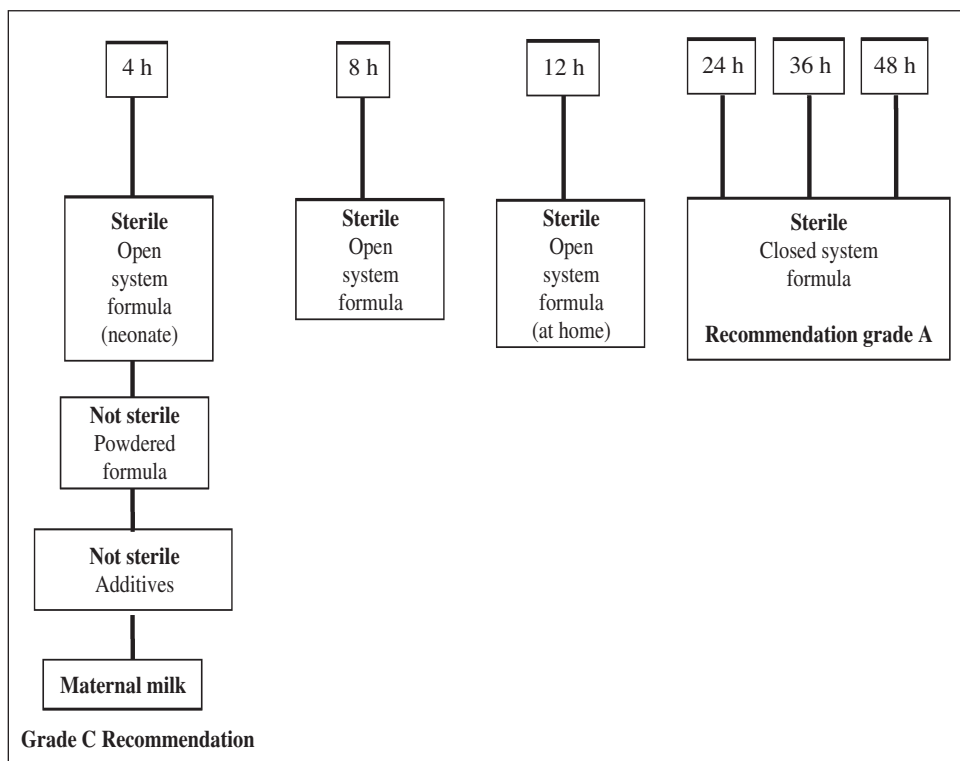


Fig. 1.—Recommended time intervals for changing the formulas for paediatric EN. (Source: Bankhead R et al').

Care of the enteral nutrition routes

1. Care common to all EN access

a) *Hand hygiene*: the most effective method for prevention and control of infection. The caregiver or the patient should wash their hands under running water, with liquid soap and dry them with disposable paper towels, when preparing the EN or when handling any part of the equipment. At the hospital it is advisable to use, in addition, disposable gloves (grade A recommendation) during administration.¹⁵

b) *Position of patient during feeding*. Patient should be sitting at an angle of 30° to 45° during feeding (grade A recommendation)¹⁵ and from between at least half and hour²¹ and one hour later, except for jejunum feeding.

c) *Oral hygiene*. Although there is no intake via the mouth, oral hygiene must be maintained by: brushing with fluoride toothpaste twice daily (evidence level 1B, grade B recommendation)²² or with a gauze and a mouth-wash or mouth rinse daily a solution of 0.05% fluorine. Tooth paste should be spat out and it is preferable not to mouth-rinse with water (evidence level 1B). Consumption of food, drink or medicines rich in refined sugars should also be avoided (grade B recommendation).

d) *Administering water*. In hospital or in a nursing-home sterile water should be used for irrigation

before and after administration of EN or medications¹⁵ while at home the kind of water depends on the patient and his/her home environment. If there is an increased risk of infection or gastrointestinal barrier disruption, sterile water should be used as the bactericidal effect of gastric barrier is lost (grade C recommendation).²¹

e) *Care of the EN formula*. It should be stored in a clean, dark place, between 15-25 °C, avoiding extreme temperatures (grade B recommendation). It is preferable to avoid handling, thus it is recommended, whenever possible, to choose ready-to-use products rather than powdered formulas to reconstitute (grade A recommendation).¹⁵ In event of handling, it should be done in a clean environment, using aseptic techniques and trained staff (grade A recommendation) and reconstitute with sterile water or purified water (grade B recommendation). The recommendations regarding the time intervals for changing the formulas are shown in figure 1.

f) *Prevention of tube clogging*. The appropriate dimension must be chosen for the size of the child, taking into account the viscosity of the product to be infused and the interactions between the pharmaceutical formulations and NE.^{21,23} The tubes should be rinsed with warm water with a 20 ml syringe, or larger, before and after food infusion, if the administration is intermittent, or when changing the bag or bottle (every 4 hours)¹⁵ if it is continuous. Also before and after each

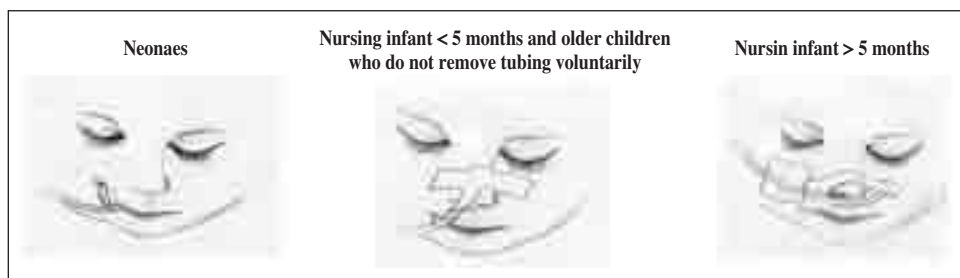


Fig. 2.—SNG attachment modes.

medication (grade C recommendation)²¹ and, although unused, once or twice a day.

2. Care of NG tube

Silicone or polyurethane NG tubes are flexible and can be used for up to 4-6 weeks (grade C recommendation).²¹ PVC tubes need to be replaced every 3-4 days. Once installed, do not insert wires or guides, or make sudden or repeated aspirates.

a) *Attaching the tube* to avoid accidental displacement/removal. You should alternate nostrils, using hypoallergenic gauze or Steri-strips®, change the area of skin where it is attached and keep the skin and nasal passages hydrated and with high levels of hygiene. The method used to secure the tube depends on the child's age and mobility (fig. 2).

b) *Monitoring tube position.* In terms of effectiveness, checking gastric pH (below 5.5) is the closest method to radiological verification,²⁴ which is the “gold standard” (the tip of the tube should be below D12). X-ray can be used if the child needs it for another reason or after tube placement or if pH monitoring is doubtful²⁵ (children receiving antacid or other medication that affects the acid pH or continuous or frequent NE) (table VI). No lung aspirate has been found with a pH below 6.

3. Care of gastrostomy tubes

a) *Gastrocutaneous fistula.* Accidental removal of the gastrostomy tube, within 3-4 weeks of placement, should be treated as an emergency because the gastrocutaneous fistula has not been formed and there is a high risk of peritonitis. If removal occurs after this time, the stoma may close within 1-2 hours; therefore a balloon catheter should be inserted as replacement or a Foley the same size as the old catheter, immediate referral to hospital.

The gastrostomy balloon may come out because the balloon has deflated or broken. In the event of deflation, if the family is trained to do so, the balloon can be reinserted and re-inflated. If broken, a new tube should

Table VI
Circumstances in which check tube position is necessary (level of evidence 1B, grade A recommendation)^{21,25}

- After the initial placement.
- If migration is suspected, for example by a change in the length of the outer part of the tube (recommendation grade B)²¹.
- At least once daily if food administration is continuous or after a period of non-use.
- After an episode of coughing, vomiting or retching.
- After oropharyngeal aspiration.
- If there are signs of respiratory distress.
- If there is discomfort or food reflux in the oropharynx.
- When the patient is transferred to another hospital or another ward.

be fitted if available. Otherwise, the broken tube should be replaced, anchored with tape to prevent closure of the fistula before reaching the hospital.

Families and other caregivers must have an action plan and enough knowledge to deal with this complication during the fistula formation period. At this stage, a button or PEG should never be used at home without its position having been tested in the hospital previously.

b) *Stoma skin care.* It is essential to prevent infection, abrasions, wounds and granulomas. This is done by keeping the area clean, moisturized and without signs of maceration (avoids it getting wet). The skin of the stoma should be cleaned once a day or more often in the case of secretions (table VII).

c) *Monitor PEG position.* Perform daily on adjusting the PEG, check the graduated markings, check fastening systems are in place and that the external tube length remains constant. In case of doubt, the position will be confirmed by X-ray, ultrasound or by measuring gastric pH with a colorimetric test strip.

d) *Specific care of the gastrostomy button.* Balloon volume should be monitored if there are signs of deflation, and at least once a month under normal cir-

Table VII
Care of stoma after the complete formation of the gastrocutaneous fistula

<i>Care up to 24 hours postinsertion</i>	<i>Care after 24 hours postinsertion</i>	<i>Care 3-4 weeks postinsertion</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Do not insert or remove the device before 8-12 hours, at which time the dressing, if used, should be removed. - Use aseptic technique (sterile solution and gloves) to clean the area up to seven days postinsertion. - Do not place another bandage unless there is large amount of exudate. - PEG can be used for food after 6 hours in children and 2 hours in adults (grade B recommendation)²¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Keep the ostomy and the external silicone disk thoroughly clean and dry. - 24 hours after placement, turn the external disk 360° to prevent adhesion. Then turn daily. Do not place another bandage. - It is not advisable to use peri-stoma creams or powders because they can irritate skin and cause infections. Creams hinder external disk retention and can alter tube material. 	<ul style="list-style-type: none"> - To maintain hygiene, the external fixation plate must be separated from the skin daily, then rotated 360° (grade C recommendation) and the tube moved anteroposteriorly. - As a general rule the disk should be kept 2 mm from the skin²¹. - Cleaning: should be performed with soap and running water. Afterwards, dry with disposable paper towels or a dryer. Is useful to inspect the skin and detect any abnormalities at that level. The patient can bathe by immersion (pool, beach or bath) or shower.

cumstances because small amounts of water can evaporate. The button must be replaced biannually. Frequent breakage of the balloon or valve seals requires examination to check for the presence of yeast. Rupture may also be due to the use of inappropriate fluid (it should be filled with water). The cap should be closed after each administration of food or medication.

4. Care after enterostomy tube removal

The most common complication after PEG removal is fistula persistence,²⁶ depending on the time it has been inserted. If duration was under 9-11 months, spontaneous closure is common.^{26,27} On removing a PEG or gastrostomy button, it is sufficient to hold the orifice edges together with Steri-strips® to facilitate scar formation. If after 7-15 days it has not closed, the area can be cauterized with silver nitrate, re-align orifice edges with Steri-strips® and administer the patient antacids (antiH₂).²⁷ If after 3-4 weeks of cauterization the orifice has not closed, it should be closed surgically or endoscopically, combined with cauterization and metal grips.²⁸

EN administration

1. Infusion site

Gastric infusion is the most physiological because it enables large volumes of bolus to be administered. Post-pyloric infusion is recommended in patients with GERD and/or gastroparesis and patients at high risk of aspiration. It requires continuous infusion because the partial loss of the digestive and bactericidal processes of the stomach.

2. Starting and monitoring EN

Nutrition will commence and proceed progressively depending on the child's nutritional status and gastrointestinal tolerance. To reduce the risk of aspiration during EN administration, the patient's head will be placed on a bed raised at an angle of 30-45 ° (evidence Level A).¹⁵

EN should be carefully monitored observing clinical (vomiting, reflux or aspiration, abdominal distension, abnormal volume and consistency of stool), anthropometric and analytical parameters and all aspects of correct tube positioning and possible complications. As for the control of gastric residue volume, there is no agreement on the need to monitor it; moreover, it can obstruct the tube. It seems advisable to do so in certain clinical situations: preterm newborns or critically ill patients.

In critically ill patients receiving continuous EN infusion, it should be conducted every four hours, interrupting nutrition, or changing the infusion rate if the volume is greater than or equal to infusion rate. In the intermittent regimen (bolus), it should be checked before each feed and nutrition discontinued or modified if the volume exceeds 50% of the infused volume in the previous feed^{15,29} (evidence level C).

3. Infusion regimen

This depends on several factors: the infusion site (stomach or jejunum), the type of patient (outpatient or hospitalised), feeding schedule (night or not), tolerance to food, the underlying disease (intolerance to fasting), and the presence of specific problems (vomiting, gastroparesis, dumping...).

a) *Continuous EN*: the formula is administered steadily throughout the day, either by gravity or pump.

Table VIII
Continuous and intermittent EN administration. Starting and progression^{30,31}

Age	Initial rate	Increase	Maximum
<i>Continuous EN</i>			
Preterm	0.5-2 ml/kg/h	0.2-1 ml/kg/h/8 h	4-8 ml/kg/h
0-1 year	1-2 ml/kg/h (10-20 ml/h)	1-2 ml/kg/h (5-10 ml/8 h)	5-6 ml/kg/h (20-55 ml/h)
2 to 6 years	2-3 ml/kg/h (20-30 ml/h)	1 ml/kg/h (10-15 ml/8 h)	4-5 ml/kg/h (70-90 ml/h)
7 to 14 years	1 ml/kg/h (30-40 ml/h)	0.5 ml/kg/h (15-20 ml/8 h)	3-4 ml/kg/h (110-130 ml/h)
> 14 years	30-60 ml/h	25-30 ml/8 h (0.4-0.5 ml/kg/h)	125-150 ml/h
<i>Intermittent EN</i>			
Preterm	1-5 ml/kg/2 h	0.5-2 ml/kg each feed or alternate feeds	120-175 ml/kg /day
0-1 year	10-15 ml/kg/feed (60-80 ml/4 h)	10-30 ml/feed (20-40 ml/4 h)	20-30 ml/kg/feed (80-240 ml/4 h)
2 to 6 years	5-10 ml/kg/feed (80-120 ml/4 h)	30-45 ml/feed (40-60 ml/4 h)	15-20 ml/kg/feed (280-375 ml/4-5 h)
7 to 14 years	3-5 ml/kg/feed (120-160/4 h)	60-90 ml/feed (60-80 ml/4 h)	10-20 ml/kg/feed (430-520 ml/4-5 h)
> 14 years	200 ml/4 h (3 ml/kg/feed)	100 ml/feed	500 ml/4- 5 h

It has the advantages of generating little gastric residue and allowing for more efficient energy balance than intermittent EN.¹⁰ It is recommended² for post-pyloric nutrition, in patients with malabsorption or at risk of aspiration, when they do not tolerate intermittent feeding and in situations of high energy expenditure. Table VIII gives example infusion rates.

b) *Cyclical EN*: continuous infusion for periods of less than 24 hours (8-12 hours), usually overnight. Allows oral feeding *ad libitum* during the day.

c) *Intermittent EN*: volumes of formula are administered at regular intervals. This is the most physiological type of nutrition, allowing for greater patient mobility and stimulating oral feeding as it gives rise to periods of hunger and satiety. It is recommended for well-tolerated gastric feeding in non-critical patients, without risk of aspiration, and home nutrition whenever possible. Table VIII outlines a guide for starting and monitoring of intermittent EN.

d) *Trophic EN*: refers to the continuous infusion of small amounts of enteral product (0.5 to 25 ml/kg /day) in order to maintain the intestinal barrier and the mucosal integrity.³⁰

4. Infusion method

Infusion can be performed via: a) *infusion pump* which has the advantage of administering a constant volume, improving tolerance and reducing health-worker or family workload; b) *syringe*, which is used for intermittent feeding of bolus; and c) *gravity*, free fall from a syringe or drip systems. Its use is simple, but requires frequent monitoring to ensure that the desired amount passes through.

5. Transition from EN

This represents a change in administration method, be it the place, infusion regimen or the type of formula, with the aim of optimizing feeding and lowering risks to the child. It should be done slowly and gradually, allowing the patient to adapt.

In general, the use of diluted formulas at the beginning of the EN is not necessary, and may even be counter-productive by increasing the risk of intolerance to microbial contamination of the formula¹⁵ due to secondary diarrhoea, and undernourishment due to the administration of low-calorie diets.

The change from EN to oral feeding can be difficult, especially in children who have been intubated for a long time. It takes time and often patients respond to behavioural therapies. Oral intake should be maintained during the EN in all children who are able to swallow.

6. Combined EN

Under certain circumstances it is necessary to combine EN, in one or more of its forms, and parenteral nutrition, which requires rigorous monitoring.³¹

Complications of enteral access in children

All healthcare staff dealing with the insertion and maintenance of enteral access should be familiar with possible complications.³²

1. Complications of nasoenteral tubes

Misplacement: the tube is in a wrong position (e.g., larynx or trachea) or when in the gut it is not securely

fixed (for example, the distal end of the catheter is in the oesophagus, which can cause oesophageal perforation, pneumothorax by perforation or aspiration pneumonia).

– *Tube clogging* is a common complication for which preventive action must be carried out by rinsing and proper use of formulas and medication. When detected, run warm water through it, and if this is not effective, replaced with a new one. You can also try unblocking (provided there are no contraindications for the patient) with papain (Coca-Cola®) or pancreatic ferments.³³

– *Injuries caused by prone position or friction in the tubal route*: nasal cartilage erosions, oesophagitis, erosive gastritis, less common with tubes made of soft materials.

– *Tube migration from its initial position or accidental removal* is the most common cause of interrupting scheduled enteral feeding.³⁴

– *Breakage and nasal obstruction, otitis media, sinusitis* due to prolonged use of tubing.

– *Erroneous intravenous administration of EN*: extremely serious complications, which can be prevented by the use of devices that are impossible to connect.

2. Complications of gastrostomy

The same as in all other techniques, they are more common in malnourished patients or complex clinical situations.

a) *Placement related*: The most common and/or serious are:

– *Peristoma skin infection*, usually limited to the skin and subcutaneous tissue. After culture collection, treatment should be given with antiseptics and topical antibiotics preferably in solution (wash or drops).³⁵

– *Pneumoperitoneum and paralytic ileus*, which usually get better spontaneously.

– *Separation of the peritoneum from the stomach wall* occurs when the gastrocutaneous fistula has not fully formed and gastrostomy bumpers are loosened or removed accidentally. If not detected early this leads to peritonitis.

– *Colocutaneous or gastrocolic fistula* occurs if the colon gets in between the abdominal wall and stomach when PEG is preformed. Clinical signs, which start immediately or after the substitution of the initial tubes, take the form of intestinal obstruction or severe diarrhoea on infusing food directly into the colon. Treatment involves tube removal and leaving the fistula to close, sometimes requiring surgery.³⁶

b) *Maintenance related*

– *Erosive dermatitis, loss of gastric contents, clogging or accidental removal of the gastrostomy tube* (avoidable with appropriate care).

– *Granulated tissue formation*: granuloma often treated with silver nitrate.

– *Buried bumper syndrome*: when the external bumper of the gastrostomy is too close to the abdominal wall, it pulls the inner bumper, which may become buried in the gastric wall. Abdominal pain occurs, mainly with infusion tube movement and the passing of nutrition and fluids through it. This syndrome requires immediate interruption of feeding and tube replacement.³⁷ If in doubt, gastroscopy should be performed.

c) *Related to extraction*. When the tube has been in position for a long time, which increases the stiffness of the material, and the internal bumper stays behind in the stomach, the disc may press on both cardia and in the cricopharyngeal area. The bumper should be removed with the patient relaxed and sedated.³⁸

– *Persistence of the gastrocutaneous fistula*. After the definitive withdrawal of the gastrostomy tube, in most cases the hole closes fully within a week with external compression. In 25% of cases (usually those of longer placement duration) the fistula can remain open for more than one month and closure requires surgery.²⁸

d) *Early replacement of the gastrostomy tube with low-profile button*. Early replacement (under 2 months) may cause gastrostomy tube migration and secondary peritonitis. Many medical teams prefer checking it endoscopically before its replacement.³⁹

3. Jejunostomy complications

Jejunostomy catheters are rarely used in children and therefore there is a low incidence of complications,⁴⁰ which may include infection of the surgical wound, intraperitoneal infusion leakage, duodenal fluid egress with subsequent skin burn, accidental tube removal, obstruction of the tube or the small intestine and intestinal necrosis.

References

1. Agus MS, Jaksic T. Nutritional support of the critically ill child. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 470-81.
2. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en Pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Suppl. 3): 1-33.
3. Pedrón Giner C, Martínez Costa C. Nutrición enteral. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), ed. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2008; pp. 679-94.
4. Olivares Arnal P. Vías de acceso en nutrición enteral en pediatría. En: Celaya Pérez S, editor. Vías de Acceso en Nutrición Enteral. 2ª ed. Barcelona: Multimédica; 2001; pp.205-18.
5. Pereira JL, García-Luna PP. Gastrostomía endoscópica percutánea. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 498-500.

6. Samuel M, Holmes K. Quantitative and qualitative analysis of gastroesophageal reflux after percutaneous endoscopic gastrostomy. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 256-61.
7. Axelrod D, Kazmerski K, Iyer K. Pediatric enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: S21-S26.
8. Durkin ET, Schroter MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 2031-7.
9. Chait PG. Interventional gastrointestinal radiology. En: Walter WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PhM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker, Hamilton; 2004; pp. 1884-906.
10. Marchand V. Enteral nutrition tube feedings. En: Baker SS, Baker RD, Davis AM, eds. *Pediatric nutrition support*. Boston: Jones and Barlett Publishers 2007; 249-60.
11. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ, Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 872-5.
12. Gauderer MW. Percutaneous endoscopic gastrostomy-20 years later: A historical perspective. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 217-9.
13. Schaepi MG, Mougenot JF, Belli DC. Upper gastrointestinal endoscopy. En: Walter WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PhM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker Hamilton; 2004; pp. 1674-1702.
14. Miguelena Bobadilla JM, Gil Albiol M, Escartín Valderrama J, Barranco Domínguez JI. Gastrostomía quirúrgica mínimamente invasiva. *Nutr Hosp* 2003; 18: 264-8.
15. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J et al; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (2): 122-67.
16. Kirby DF, Opilla M. Enteral Access and Infusion Equipment. En: Merrit R (ed). *The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual* (2nd ed). *ASPEN* 2005: 54-62.
17. Sanahuja Yll M, Soler de Bièvre N. Contenedores, líneas de infusión y bombas en nutrición enteral. En: Celaya S, ed. *Vías de acceso en nutrición enteral*. Barcelona: Multimédica; 1995; pp. 199-216.
18. Cuellar LA, Martín C, de Luis D. Nutrición enteral y parenteral, vías de acceso. En: Bellido D, de Luis D, editores. *Manual de nutrición y metabolismo*. Madrid: Díaz de Santos; 2006; pp. 545-52.
19. Álvarez Hernández J, Peláez Torres N, Muñoz Jiménez A. Utilización clínica de la Nutrición Enteral. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 2): 87-99.
20. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Ceccotti P, Abbasciano V. Longevity of silicone and polyurethane catheters in long-term enteral feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (6): 853-6.
21. Stroud M, Duncan H, Nightingale J; British Society of Gastroenterology. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52 (Suppl. 7): viii1-viii12.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Preventing dental caries in children at high caries risk. A National Clinical Guideline. Edinburgh: 2000. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign47.pdf> [accessed October 10, 2008].
23. Gómez López L. Guía pediátrica de administración de fármacos por sonda nasogástrica. Madrid: Elsevier España S.L; 2008.
24. Turner T. Assessment of position of feeding tubes in infants. Evidence Request P0016. Clayton: The Health for Kids Paediatric Evidence Centre; 2006. Available at: <http://www.mihsr.monash.org/hfk/paedevid.html> [accessed October 10, 2008].
25. Richardson DS, Branowicki PA, Zeidman-Rogers L et al. An evidence-based approach to nasogastric tube management: special considerations. *J Pediatr Nurs* 2006; 21 (5): 388-93.
26. Gordon JM, Langer JC. Gastrocutaneous fistula in children after removal of gastrostomy tube: incidence and predictive factors. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (9): 1345-6.
27. Janik TA, Hendrickson RJ, Janik JS, Landholm AE. Analysis of factors affecting the spontaneous closure of a gastrocutaneous fistula. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (8): 1197-9.
28. Teitelbaum JE, Gorcey SA, Fox VL. Combined endoscopic cautery and clip closure of chronic gastrocutaneous fistulas. *Gastrointest Endosc* 2005; 62 (3): 432-5.
29. Weckwerth JA. Monitoring enteral nutrition support tolerance in infants and children. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 496-503.
30. Moreno JM, Pedrón C. Nutrición enteral en el paciente pediátrico. En: Gil A, ed. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Acción Médica; 2005; pp. 235-66.
31. Davis AM. Transitional and combination feeding. En: Baker SS, Baker RD, Davis AM, eds. *Pediatric nutrition support*. Sudbury: Jones and Barlett publishers; 2007; pp. 261-72.
32. DeLegge MH. Consensus statements regarding optimal management of home enteral nutrition access. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: S39-40.
33. Bourgault AM, Heyland DK, Drover JW, Keefe L, Newman P, Day AG. Prophylactic pancreatic enzymes to reduce feeding tube occlusions. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 398-401.
34. McWey RE, Curry NS, Schabel SI, Reines HD. Complications of nasoenteric feeding tubes. *Am J Surg* 1988; 155: 253-7.
35. Åvitsland TL, Kristensen C, Emblem R, Veenstra M, Mala T, Bjørnland K. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: A safe technique with major symptom relief and high parental satisfaction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 624-8.
36. Seguel Ramírez F, Ollero Fresno JC, Morató Robert P, Rollán Villamarín V, Alvarez Bernaldo de Quirós M. Experiencia en la realización de gastrostomía endoscópica percutánea en 60 niños. *Cir Pediatr* 2003; 16: 125-7.
37. Hodges EG, Morano JU, Nowicki MJ. The buried bumper syndrome complicating percutaneous endoscopic gastrostomy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 326-8.
38. Palmer GM, Frawley GP, Heine RG, Oliver MR. Complications associated with endoscopic removal of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 443-5.
39. Beres A, Bratu I, Laberge JM. Attention to small details: big deal for gastrostomies. *Sem Pediatr Surg* 2009; 18: 87-92.
40. Smith D, Soucy P. Complications of long-term jejunostomy in children. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 787-90.

Artículo especial

Documento de consenso SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP sobre vías de acceso en nutrición enteral pediátrica

Grupo de estandarización de la SENPE: C. Pedrón Giner¹, C. Martínez-Costa², V. M. Navas-López³, L. Gómez-López⁴, S. Redecillas-Ferrero⁵, J. M. Moreno-Villares⁶, C. Benlloch-Sánchez⁷, J. Blasco-Alonso³, B. García-Alcolea⁸, B. Gómez-Fernández⁸, M. Ladero-Morales⁸, A. Moráis-López⁹ y A. Rosell Camps¹⁰

¹Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid (coordinadora). Miembro de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). ²Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico. Universidad de Valencia. Miembro de la SEGHNP. ³Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno Infantil. Málaga. Miembro de la SEGHNP. ⁴Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital San Juan de Dios. Barcelona. Miembro de la SEGHNP. ⁵Unidad de Soporte Nutricional. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona. Miembro de la SEGHNP. ⁶Unidad de Nutrición. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Miembro de la SEGHNP. ⁷Cirugía pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Miembro de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP). ⁸DUE. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ⁹Unidad de Nutrición y Metabolismo Infantil. Hospital La Paz. Madrid. Miembro de la SEGHNP. ¹⁰Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Miembro de la SEGHNP. España.

Revisores:

R. A. Ashbaugh Enguñados¹, A. Barco Galvez², A. Bautista Casasnovas³, J. J. Díaz Martín⁴, L. Frías Soriano⁵, P. García Molina⁶, C. Gutiérrez Junquera⁷, M. Juste Ruiz⁸, R. A. Lama More⁹, J. M. Marugán de Miguelsanz¹⁰, J. C. Ollero Fresno¹¹, O. Poveda Jovellar¹², C. Sierra Salinas² y A. Unda Freire¹³

¹DUE Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ²Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Materno Infantil. Málaga. ³Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. ⁴Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁵DUE. Jefe de Unidad de Enfermería de Nutrición Clínica y Dietética. H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid. ⁶DUE. Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ⁷Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Majadahonda. Madrid. ⁸Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario San Juan. Alicante. ⁹Unidad de Nutrición y Metabolismo Infantil. Hospital La Paz. Madrid. ¹⁰Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. ¹¹Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. ¹²DUE. Presidenta de la Asociación Nacional de Enfermería de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales (ANECIPN). ¹³Cirujano Pediatra. Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga.

Comité Educacional SENPE:

J. Álvarez, G. Olveira, M.^a M. Cervera Peris, A. Mesejo, Á. Gil Hernández, J. Culebras, E. Camarero

Resumen

La estandarización de procedimientos clínicos se ha convertido en un objetivo deseable en la práctica médica actual. La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) está haciendo un considerable esfuerzo para desarrollar guías clínicas y/o documentos de consenso así como marcadores de calidad en nutrición artificial. Como fruto de ese esfuerzo el Grupo de Estandarización de SENPE ha elaborado un Documento de Consenso

CONSENSUS ON PAEDIATRIC ENTERAL NUTRITION ACCESS: A DOCUMENT APPROVED BY SENPE/SEGHNP/ANECIPN/SECP

Abstract

Standardization of clinical procedures has become a desirable objective in contemporary medical practice. To this effect, the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE) has endeavoured to create clinical practice guidelines and/or documents of consensus as well as quality standards in artificial nutrition. As a result, the SENPE's Standardization Team has put together the "Document of Consensus in Enteral Access for Paediatric Nutritional Support" supported by the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP), the National Association of Pediatric and Neonatal Intensive Care Nursery (ANECIPN), and the

Correspondencia: Consuelo Pedrón-Giner.
Sección de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
C/ Menéndez Pelayo, 65.
28009 Madrid.
E-mail: cpedron.hnjs@salud.madrid.org

Recibido: 1-I-2010.
Aceptado: 6-I-2010.

sobre Vías de Acceso en Nutrición Enteral Pediátrica, avalado también por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN), la Asociación Nacional de Enfermería de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales (ANECIPN) y la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica (SECP). Esta publicación es una síntesis del documento consensado que ha incluido el estudio en profundidad del acceso enteral pediátrico, la revisión de los niveles de evidencia y la experiencia de los componentes del Grupo. Se han considerado también los datos publicados por la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) y por diversas sociedades europeas. El texto completo se publicará como un número monográfico. En este trabajo se detallan las indicaciones generales y específicas de la nutrición enteral pediátrica, las técnicas, los cuidados generales y específicos, el modo de administración y las complicaciones de las diversas vías de acceso.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:1-15)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4647

Palabras clave: *Nutrición enteral. Niños. Neonato. Vías de acceso. Gastrostomía.*

Abreviaturas

EVA: Etileno-vinil-acetato.
D-PEJ: Direct Percutaneous Endoscopic Jejunostomy (yeyunostomía percutánea directa).
NE: Nutrición enteral.
PEG: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (gastrotomía endoscópica percutánea).
PEG-J: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Jejunostomy (yeyunostomía transgástrica, percutánea directa).
PVC: Policloruro de vinilo.
RGE: Reflujo gastroesofágico.
SNG: Sonda nasogástrica.

El soporte nutricional artificial en el paciente pediátrico resulta necesario cuando los requerimientos del organismo no pueden ser suministrados totalmente por medio de la ingesta oral espontánea de alimentos naturales. La preservación, total o parcial, de la funcionalidad del tracto gastrointestinal, es el factor determinante para la elección de la vía de soporte nutricional: Siempre que sea posible, la ingesta debe ser completada o sustituida por una nutrición enteral (NE) oral, o por sonda y si es imposible o insuficiente, mediante nutrición parenteral.

Las peculiaridades del paciente pediátrico y de su modo de enfermar van a influir en la programación del soporte nutricional. Los niños se encuentran en continuo crecimiento y maduración y tienen, en general, escasa tolerancia al ayuno. Por ello, si la enfermedad se acompaña de reducción en la ingesta, el riesgo de desnutrición es elevado¹. La indicación de instaurar una NE va a depender del tipo de enfermedad y de la situación clínica (tabla I).

Spanish Society of Pediatric Surgery (SECP). The present publication is a reduced version of our work; the complete document will be published as a monographic issue. It analyzes enteral access options in the pediatric patient, reviews the levels of evidence and provides the team-members' experience. Similarly, it details general and specific indications for pediatric enteral support, current techniques, care guidelines, methods of administration and complications of each enteral access. The data published by the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) and several European Societies has also been incorporated.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:1-15)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4647

Key words: *Enteral nutrition. Children. Newborn. Enteral access. Gastrostomy.*

Vías de acceso digestivo e indicaciones específicas

Se elegirá en función de la enfermedad subyacente que condiciona el tratamiento y el tiempo previsto de soporte nutricional²⁻⁴.

1. Sondas nasoenterales

Indicaciones: Constituyen el acceso de elección para NE de corta duración, inferior a 8-12 semanas. También para la NE prolongada, en pacientes en los que no sea aconsejable realizar un procedimiento quirúrgico o anestésico para la colocación de una enterostomía o en aquellos niños en los que se calcula un tiempo de sonda superior a 12 semanas pero autolimitado.

Contraindicaciones: Cuando exista imposibilidad para el paso de una sonda convencional por las fosas nasales o a través del esófago y también, en niños con riesgo elevado de malposición o perforación.

Ventajas: Facilidad de colocación y de retirada, uso inmediato tras su inserción y mantenimiento de la integridad de la piel al aprovechar los orificios naturales.

Inconvenientes: Facilidad de extracción accidental, acumulo de secreciones en la luz y en la pared externa; lesiones por decúbito en el trayecto e imposibilidad de ocultar la sonda.

a) *Sonda gástrica:* De elección si el vaciamiento gástrico es adecuado. Se puede colocar vía nasal (nasogástrica —SNG—) o vía oral (orogástrica) empleándose esta última en neonatos (para disminuir las lesiones nasales) y en niños con atresia de coanas.

Tabla I
Indicaciones de la nutrición enteral por sonda en pediatría

<p><i>Dificultades para la ingestión y/o deglución</i></p>	<p><i>Anomalías orofaciales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hendidura palatina, síndrome de Pierre-Robin, otras alteraciones del desarrollo orofacial - Traumatismos y tumores orofaciales <p><i>Disfagia cricofaríngea</i></p> <p><i>Alteraciones esofágicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Atresia o estenosis esofágica - Fístula traqueo-esofágica <p><i>Inmadurez del reflejo de succión</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - RN de edad gestacional < 34 semanas <p><i>RN que no cubren sus requerimientos por vía oral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - RN pretérmino - RN con asistencia respiratoria <p><i>Encefalopatías con retraso psicomotor</i></p> <p><i>Enfermedades neuromusculares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Werdnig-Hoffman - Síndrome de Guillain-Barré - Enfermedad de Duchenne <p><i>Pacientes en coma y/o con ventilación mecánica</i></p> <p><i>Trastornos de la conducta alimentaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anorexia nerviosa - Otras alteraciones de la conducta alimentaria
<p><i>Dificultades para la digestión y absorción</i></p>	<p><i>Síndrome de intestino corto quirúrgico</i></p> <p><i>Diarrea grave o prolongada por alteraciones en la mucosa de origen diverso</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de malabsorción - Infecciones - Enteritis post quimioterapia, postirradiación - Enfermedad de injerto contra huésped <p><i>Alteraciones graves de la motilidad del tracto gastrointestinal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática - Enfermedad de Hirschsprung extensa <p><i>Pancreatitis grave (infusión yeyunal)</i></p> <p><i>Insuficiencia pancreática grave</i></p> <p><i>Hepatopatía/colestasis crónica</i></p> <p><i>Trasplante intestinal, hepático</i></p>
<p><i>Enfermedades extradigestivas con incremento de requerimientos que no se pueden cubrir por vía oral</i></p>	<p><i>Enfermedad renal crónica</i></p> <p><i>Cardiopatías congénitas</i></p> <p><i>Enfermedad respiratoria grave</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis quística - Displasia broncopulmonar - Malformaciones de la caja torácica <p><i>Pacientes críticos</i></p> <p><i>Enfermedad oncológica, trasplante de médula ósea</i></p> <p><i>Alteraciones graves de la integridad cutánea</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grandes quemados - Epidermolisis bullosa grave - Ictiosis grave <p><i>Infecciones de repetición con/sin inmunodeficiencia</i></p>
<p><i>Enfermedades en las que la NE es parte fundamental del tratamiento</i></p>	<p><i>Errores innatos del metabolismo</i> (para administración de fórmulas específicas y/o para eliminar periodos de ayuno prolongado)</p> <p><i>Enfermedad de Crohn</i> (en los casos indicados)</p>
<p><i>Otras indicaciones</i></p>	<p><i>Desnutrición calórico-proteica primaria moderada-grave</i></p> <p><i>NE preoperatoria</i> en pacientes previamente desnutridos</p>

b) *Sonda yeyunal*: Indicada cuando existe riesgo de aspiración broncopulmonar como situaciones de fleo gástrico y de reflujo gastroesofágico (RGE), en caso de fístulas esofágicas o gástricas y en procesos de pancreatitis aguda para evitar el estímulo de la secreción pancreática. Tras cirugía gastrointestinal permite una alimentación precoz por la rápida recuperación de la motilidad yeyunal y, en pacientes críticos, contribuye al mantenimiento de la función de barrera del intestino evitando la translocación bacteriana.

2. Gastrostomías

Indicaciones: En casos de NE invasiva de larga duración (> 8-12 semanas), siempre que el estómago no esté afectado por enfermedad primaria y no existan fístulas gastrointestinales altas. El paciente debe tener un adecuado vaciamiento gastroduodenal. Tipos de gastrostomía:

a) *Percutánea*: Es la técnica de elección, bien endoscópica (percutaneous endoscopic gastrostomy —PEG—) o radiológica. La PEG es una técnica sencilla y segura que ha permitido la instauración precoz de soporte nutricional en pacientes de riesgo⁵. La inserción fluoroscópica está indicada en estenosis esofágicas graves y cuando la gastrostomía quirúrgica no sea posible. En gastrostomías de larga duración, se puede sustituir la sonda de gastrostomía a partir de los 2 ó 3 meses por un “botón”.

b) *Quirúrgica*: Indicada en niños que precisan cirugía abdominal siendo frecuente en pacientes que además de necesitar una gastrostomía, presentan también RGE grave susceptible de corrección quirúrgica (funduplicación)^{6,7}. También está indicada en los siguientes casos: Lesiones esofágicas graves, traumatismos orofaciales o faríngeos; cuando es imposible el paso del endoscopio; en enfermos con escoliosis o cifosis graves; en los que presentan ascitis; en portadores de derivación ventrículo-peritoneal y en casos de cirugía abdominal⁵. Se puede realizar mediante técnica de Stamm o laparoscópica. La técnica *laparoscópica* se plantea en pacientes con elevado riesgo quirúrgico que además requieren intervención antirreflujo. En este sentido los pacientes candidatos serán niños con miopatías⁸.

Contraindicaciones: En circunstancias en que la realización de una intervención quirúrgica puede condicionar complicaciones graves (alteraciones de la coagulación sanguínea, insuficiencia cardíaca o respiratoria graves...). Postponer también en pacientes con infecciones intraabdominales o de la pared abdominal anterior.

Ventajas: Son accesos seguros y prácticos que evitan las lesiones nasofaríngeas derivadas de portar una sonda nasointestinal prolongada⁵. Quedan ocultos bajo la ropa y no distorsionan la imagen corporal en el grado en que lo hace una SNG. El calibre de las sondas es

superior al de las nasoenterales, siendo infrecuente la obstrucción.

Inconvenientes: Requieren anestesiarse al niño para su colocación. En la técnica radiológica se requiere instalación apropiada y condicionan elevada irradiación del niño⁹.

3. Yeyunostomías

Indicadas cuando existe un RGE grave o gastroparesia no controlable. La colocación quirúrgica en niños es excepcional. Se plantea en pacientes que necesitan alimentación yeyunal más de 6 meses, pero se emplea en pocas ocasiones dado el elevado número de complicaciones quirúrgicas¹⁰.

Técnicas

1. Sondas nasoenterales²⁻⁴

Siempre que sea posible debe informarse al niño con el fin de obtener su máxima colaboración y disminuir la preocupación que le produzca el procedimiento. En caso de colocar una SNG se utiliza como referencia externa la distancia nariz-ombiligo. Cuando la colocación es nasoyeyunal se añaden a esta distancia 15-20 cm. Es imprescindible comprobar la correcta localización.

a) *Inserción gástrica*: Con el paciente sentado o incorporado 45-90 °C y el cuello ligeramente flexionado se introduce la sonda, previa lubricación cuando sea necesario, por el orificio nasal más permeable. Se empuja la sonda con suavidad y si el paciente puede colaborar se le pide que degluta o beba mientras avanza la sonda para facilitar el paso por el esófago.

b) *Inserción yeyunal*: Su colocación se podría conseguir por la acción peristáltica gastrointestinal normal pero ello generalmente requiere mucho tiempo y sólo tiene éxito en algunos casos. Se puede lograr también mediante ciertas maniobras con administración de aire y cambios posturales (decúbito lateral derecho) o bien por endoscopia.

2. Gastrostomías

Se realizarán en todos los casos bajo anestesia general y con profilaxis antibiótica previa.

a) *Percutánea*. Los métodos principales para realizarla son dos^{4,5,11-13}:

- Técnica de tracción (“pull-trough”) de Gauderer y Ponsky: Tras la visualización del esófago, cardias y cámara gástrica, se insufla el estómago, se elige un punto en la curvatura mayor (entre el ombligo y la parte más baja del reborde costal), comprobando por la imagen obtenida en el monitor que

una leve presión en la piel de la pared abdominal se corresponde con idéntica impronta en la zona elegida en el estómago, se punciona la pared abdominal y el estómago introduciendo un hilo guía que se prende con el asa endoscópica o la pinza de biopsia. Se exterioriza el conjunto endoscopio-hilo guía por la boca. Se une el extremo de la sonda con el hilo guía y se tira de él desde la pared abdominal. La sonda recorre el esófago y la cámara gástrica. Se realiza una incisión de 3-4 mm en el punto de salida para facilitar la extracción de la sonda, comprobándose endoscópicamente la colocación de la cabeza de la sonda. Se secciona la sonda exterior a la longitud deseada y se fija el dispositivo.

- Técnica de empuje (“push-pull”) de Sacks-Vine, usada en la colocación fluoroscópica: Se coloca una SNG por la que se insufla el estómago. Se sitúa un objeto radiopaco en el epigastrio y por fluoroscopia, se mide la distancia objeto-gas intraluminal. Se punciona el estómago en el margen lateral izquierdo del músculo recto por debajo del borde costal, comprobándose la punción intragástrica. Por técnica de Seldinger, se pasa una guía a través de la aguja de punción y los dilatadores necesarios y, por último, se pasa la sonda. Se comprueba su ubicación infundiendo radiocontraste y se fija la sonda.
- Recientemente se ha descrito la implantación por gastropexia que permite la colocación directa de un botón por endoscopia.

b) *Quirúrgica*¹⁴: La técnica de elección para los niños de cualquier edad es la de *Stamm*, por su sencillez, efectividad y facilidad de retirada del dispositivo, cuando éste ya no sea de utilidad, produciéndose el cierre espontáneo de la pared gástrica y abdominal. Tras realizar una pequeña laparotomía media supraumbilical se extrae un segmento de la curvatura mayor, próxima al fundus, practicando en él una sutura tipo jareta en cuyo centro se realiza una incisión. Por una pequeña contraincisión cutánea se introduce la sonda o el botón de gastrostomía y se inserta en el estómago que se fija a la pared abdominal. Se sutura la piel. En casi todos los casos se plantea la colocación directa de un botón de gastrostomía para facilitar la autonomía del niño.

Otras técnicas incluyen las mínimamente invasivas (minilaparotomía y laparoscopia) con infiltración de anestésico local cutáneo y en planos músculo-aponeuróticos, con lo que las complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica han disminuido notablemente.

3. Yeyunostomías

Consisten en insertar la sonda en yeyuno mediante la técnica quirúrgica o a través de una PEG (gastroyeyunostomía)¹⁵. En este último caso, tras la instauración de

una PEG (20 Fr o mayor), se pasa a su través una sonda de yeyunostomía (9-12 Fr) que es dirigida con el endoscopio hasta el yeyuno. También se puede dirigir la colocación yeyunal por fluoroscopia⁷.

4. Retirada y recambio de gastrostomías

Las sondas PEG pueden retirarse por tracción y mediante endoscopia. El recambio puede realizarse mediante: 1) botón de bajo perfil con dispositivo interno de balón o en forma de seta. Los primeros resultan muy fáciles de recambiar. Solo consiste en deshinchar el balón y retirarlo. En los modelos de seta el recambio es más costoso y doloroso. Se introduce a través del botón un fiador que permite estirar la seta en el interior del estómago y retirarla por tracción; 2) sonda de gastrostomía con balón, fácil de colocar pues sólo precisa hinchar el balón y fijar la sonda a la pared abdominal.

Material

Para administrar la nutrición enteral se requiere un equipo específico compuesto por un sistema de infusión formado por un contenedor, una línea de administración, una bomba de nutrición y sondas nasogástricas o nasoentéricas, de gastrostomía, de yeyunostomía, etc, así como otros accesorios^{2,16}.

1. Contenedor de la fórmula

Es el recipiente en el que se introduce la fórmula a administrar independientemente de su origen. Están fabricados en PVC (policloruro de vinilo), EVA (etileno-vinil-acetato) u otros materiales¹⁷.

a) Envase original. Es el envase manufacturado que ya contiene la fórmula. Reduce el riesgo de contaminación, ahorra costes, está correctamente identificado y permite administrar volúmenes exactos. Puede ser: botella de cristal, envase de plástico, lata, copa, botellín y tetrabrick.

b) Contenedor vacío flexible o semirrígido. En general se recomienda la utilización de los propios envases de fábrica siempre que sea posible. Los contenedores flexibles y semirrígidos pueden reutilizarse, aunque lo ideal y deseable es que sólo se usen una vez durante 24 ó 36 horas consecutivas.

2. Líneas de administración

Suelen estar fabricadas en PVC flexible transparente y existen tanto para administración por gravedad como por bomba. El extremo proximal se fija al contenedor o envase y el distal a la sonda¹⁷. Además el sistema lleva un filtro, cámara de goteo o un regulador de flujo.

3. Bomba de nutrición

Dispositivo que controla automáticamente el volumen de fórmula que pasa por la sonda permitiendo un flujo continuo o en forma de bolus sin oscilaciones¹⁷. Existen tres tipos: peristálticas, volumétricas y de jeringa¹⁷ (tabla II).

4. Sondass para NE

a) *Nasoenterales*. Para su elección se recomienda tener en consideración: el material empleado en su elaboración, la longitud, el calibre, el uso de fiador/guía y lastre, el tipo de conector, las características del extremo distal, la existencia de marcas de posicionamiento y el lubricante utilizado^{3,4,18,19} (tabla III).

b) *Sondas para enterostomía*:

1. *Gastrostomía*²⁰: fabricadas en poliuretano de uso médico o silicona. Disponemos de (tabla IV):
 - Sondass de gastrostomía quirúrgica.
 - Sondass para gastrostomía percutánea (endoscópica —PEG— o radiológica):

- Para técnica pull-through (por tracción o técnica de Gauderer-Ponsky).
- Para técnica push-through (por presión o técnica de Sacks-Vine).
- Para técnica de punción directa y gastrope-
xia.
- Kits de sustitución de gastrostomía (bien PEG o quirúrgica).
 - Kit de sonda con balón.
 - Kit de bajo perfil o de botón.

2. Yeyunostomías

Disponemos de sondass de yeyunostomía quirúrgica, yeyunostomía percutánea directa (D-PEJ) y sondass de gastroyeyunostomía o yeyunostomía transgástrica (PEG-J) (tabla V).

5. Otros accesorios

Clampajes de apertura rápida y de seguridad; conectores de diferentes tamaños para el recambio en caso de rotura; dispositivos de medida de la profundidad del

Tabla II
Bombass de infusión para nutrición enteral

Marca	Modelo	Tipo de bomba	Portátil	Flujo Incrementos (ml/h)	Precisión ritmo flujo	Dimensiones (cm) = altura x longitud x profundidad	Duración batería	Peso
Abbott	Flexiflo Companion®	Volumétrica	Sí	5-300 ml/h De 1 en 1 ml	± 10%	Sólo bomba 10,92 x 15,24 x 4,32 Con cargador 15,24 x 17,02 x 8,38	8 h a 150 ml/h	675 g Cargador: 1.125 g
	Flexiflo Companion Clear Star®	Volumétrica	Sí	1-300 ml/h De 1 en 1 ml	± 10% ± 0,5 ml/h	Sólo bomba 10,92 x 15,24 x 4,32 Con cargador 15,24 x 17,02 x 8,38	24 h	Bomba: 600 g Cargador: 700 g
	Flexiflo Quantum®	Volumétrica con sistema de lavado automático	No	1 a 300 ml/h De 1 en 1 ml Lavado automático: 25 ml de agua cada hora	± 10% ± 0,5 ml	20,96 x 19,05 x 15,24	8 h a 125 ml/h	3.270 g
	Flexiflo Patrol®	Peristáltica	No	1 a 300 ml/h De 1 en 1 ml	± 10% ± 0,5 ml	21,59 x 16,51 x 12,19	8 h a 125 ml/h	3.000 g
Nestlé Nutrition	Compat® Standard	Peristáltica	No	1-295 ml De 1 en 1 ml	± 10%	14 x 18 x 10	8 h a 100 ml/h	2.500 g
	Compat® Go	Peristáltica	Sí	1-600 ml/h De 1 en 1 ml Si < 100 ml De 10 en 10 ml Si > 100 ml	± 10%	12,8 x 11,4 x 4,3	24 h a 125 ml/h	480 g
Grifols	Nutriflow II®	Peristáltica	No	1-300 ml/h De 1 en 1 ml	± 10%	17 x 26 x 14	10 h a 150 ml/h	2.750 g
	Nubo®	Peristáltica	Sí	1-400 ml/h De 1 en 1 ml	± 10%	15,5 x 10,5 x 4,5	24 h a 125 ml/h	530 g
Nutricia	Flocare® Infinity	Peristáltica	Sí	1-4.000 ml/h De 1 en 1 ml	± 5%	9,5 x 14 x 3,5	24 h a 125 ml/h	392 g
Covidien	Kangaroo ePump	Peristáltica	Sí	1-300 ml/h De 1 en 1 ml	± 10%	16,8 x 16,3 x 11,7	15 h a 125 ml/h	1.100 g

Tabla III
Sondas nasointerales para NE pediátrica

Marca	Coflo® Grifols	Flexflo® Abbott	Compat Sof® Nestlé Nutrición	Compat Stay-pnd® Nestlé Nutrición	Flocare® Nutricia	Sonda nasointestinal Bengmark Flocare® Nutricia	Freka® Freka Paed® Fresenius-Kabi	Vygon®
Material	Poliuretano	Poliuretano	Poliuretano	Poliuretano	Poliuretano	Poliuretano	Poliuretano/ Silicona	PVC/ Poliuretano/ Silicona
Radioopaca	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Conector	Tipo luer en Y con adaptador universal	Universal en Y	Universal en Y/ Luer-Lock (L-L)	Universal en Y	Tipo luer/ Universal	Tipo luer/ Universal	Tipo L-L, Universal y Luer en modelos Freka® Universal en modelos Freka-Paed®	Tipo luer/ Universal
Fiador (con/sin)	Con/sin	Con/sin	Con/sin	Con	Con	Con	Con/sin	Sin
Lastre	Sin	Con/Sin	Sin	Sin	Sin	Sin (espiral distal)	Sin	Sin
Orificios terminales	Único lateral	2 ó 4 orificios laterales	Varios	2	3	Varios	2	2 ó más
Calibre (Fr) y Longitud (cm)	Con fiador 5 fr/56 cm 6 fr/58, 56, 91 cm 8 fr/56, 91, 109, 140 cm 10 fr/91, 109, 140 cm 12 fr/109 cm Sin fiador 12 fr/109 cm	Con fiador y lastre 8 fr/91, 114 cm 12 fr/114 cm Sin fiador ni lastre 12 fr/91 cm	Con fiador y conector universal en Y 8, 10 y 12 fr/120 cm Sin fiador y conector L-L 5 fr/50 cm Con fiador y conector L-L 7 fr/80 cm	Yeyunal 9 fr- Gástrica 18 fr/150 cm	Con fiador 6 fr/90, 110 cm 8 fr/110 cm 10 fr/110, 130 cm 12 fr/110 cm 14 fr/110 cm	Poliuretano conector L-L 8 fr/60, 120 cm 12 fr/120 cm Poliuretano conector universal 6,5 fr/50 cm 8 y 12 fr/120 cm Silicona conector L-L 7,6 fr/130 cm 13 fr/120 cm	PVC conector L 4,5, 6 y 7 fr/40 cm 8, 9 y 10 fr/50 cm 6, 8 y 10 fr/125 cm PVC conector universal 12 fr/50 cm 12 y 14 fr/125 cm Poliuretano conector L 6, 8, 10 y 12 fr/125 cm Silicona conector L 6, 8 y 9 fr/125 cm Silicona conector universal 12 fr/125 cm	
Lubrificante	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Marcas	c/cm	A 50 y 76 cm	c/cm	No	c/20 cm	c/10 cm	c/10 cm	Según el modelo

Fr: French (1 Fr=0,3 mm). PVC: Policloruro de vinilo.

Tabla IV

Sondas de gastrostomía para NE pediátrica

Marca	Modelo	G/PEG/B	Material	Conector	Fijador interno	Calibre (Fr) y Longitud (cm)	Técnica de colocación	Precisa retirada endoscópica	T. máximo recomendado de uso
Abbott	Sondas Flexiflo® de gastrostomía	G	SIL	Y tipo Luer	Balón	16 y 20 Fr/16 cm	Cingia Sustitución de PEG	No	NE
	Kit Inverta-PEG® Técnica Push	PEG	SIL	Y tipo Luer	Balón	16 y 20 Fr/16 cm	Percutánea (push)	No	NE
	Kit Inverta-PEG® Técnica Pull	PEG	SIL	Y tipo Luer	Balón	20 Fr/16 cm	Percutánea (pull)	No	NE
Nutricia	Flocare	PEG	PUR	Universal	Disco	10, 14 y 18 Fr/40 cm	Percutánea (pull)	Sí	6 meses
	Flocare	G	SIL	Universal	Balón	10, 14, 16, 18 y 20 Fr/23 cm	Sustitución de PEG	No	3 meses
	Flocare cuBBY	B	SIL	Para sistema de extensión	Balón	12, 14, 16, 18, 20 y 24 Fr/(1,4,5 cm)	Sustitución de PEG	No	3 meses
Nestlé Nutrition	Compat® Nuport PEG	PEG	SIL	Universal y luer	Disco	22 Fr	Percutánea	No	3 meses
	Compat® PEG	PEG	PUR	Universal y luer	Disco	15 Fr	Percutánea	Sí	3 meses
	Compat® Gastrotube	G	SIL	Universal y luer	Balón	22 Fr y 15 Fr	Cingia Sustitución de PEG	No	3 meses
Grifols	Mic PEG	PEG	SIL	Y luer y universal	Anillo	14, 20 y 24 Fr	Percutánea (pull)	No	4-6 meses
	Mic G	G	SIL	Y luer y universal	Balón	12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30 Fr	Q, R, PD + G Sustitución de PEG	No	4-6 meses
	Mic B	G	SIL	Universal	Balón	12, 14, 16, 18, 20, 22 y 24 Fr	Q, R, PD+G Sustitución de PEG	No	4-6 meses
	Mic Key	B	SIL	Para sistema de extensión	Balón	12, 14, 16, 18, 20 y 24 Fr/(0,8-4,5 cm)	Sustitución de PEG R, PD+G	No	4-6 meses
	Ponsky PEG	PEG	SIL	Y luer y universal	Disco	16, 20 y 28 Fr (Pull) 20 y 28 Fr (Push)	Percutánea (pull y push)	No	6-12 meses
Bard	Ponsky-Gauderer PEG	PEG	SIL	Y luer y universal	Disco	20 Fr	Percutánea (pull y push)	Sí	6-12 meses
	Fastrac PEG	PEG	SIL	Y luer y universal	Disco	14, 16, 20 y 24 Fr (Pull) 20 y 24 Fr (Push)	Percutánea (pull y push)	No	6-12 meses
	Bard button	B	SIL	Para sistema de extensión	Seta	18, 24 y 28 Fr/(1,2-4,4 cm)	Sustitución de PEG	No	6-12 meses
	Wizard Low Profile	B	SIL	Para sistema de extensión	Balón	16, 18, 20 y 24 Fr/(1,2-4,4 cm)	Sustitución de PEG	No	6-12 meses
	Ponsky	G	SIL	Y luer y universal	Anillo	16 y 20 Fr	Sustitución de PEG	No	6-12 meses
	Bard Tri-Funnel	G	SIL	Y luer y universal	Balón	12, 14, 16, 18, 20 y 24 Fr	Sustitución de PEG	No	6-12 meses
Fresenius-Kabi	Freka PEG	PEG	PUR	Y luer y universal	Disco	9, 15 y 20 Fr	Percutánea	No	NE
	Freka Gastrotube	G	SIL	Universal	Balón	15 Fr/13 cm	Sustitución de PEG	No	NE
	Freka button	B	SIL	Para sistema de extensión	Balón	15 Fr/(1,1-4,5 cm)	Sustitución de PEG	No	NE
	Freka Pexact	B	SIL	Universal	Balón	15 Fr	PD + G	No	NE
Covidien	Entristar®	B	PUR	Para sistema de extensión	Seta	12 Fr/1,2-5,0 cm 16 Fr/1,5-3,5 cm 20 Fr/1,5-5,0 cm	Sustitución de PEG	No	Hasta 5 años
	Entristar® PEG Inicial	PEG	PUR	Y luer y universal	Seta	16 y 20 Fr	Percutánea (pull)	No	Hasta 5 años

B: Botón o sistema de bajo perfil. Fr: French (1 Fr = 0,3 mm). G: Sonda de gastrostomía. PEG: sonda de gastrostomía endoscópica percutánea. PD + G: Punción directa + gastrostomía. PUR: poliuretano de grado médico. SIL: Silicona de grado médico. NE: no especificado por el fabricante.

Tabla V
Sondas de yeyunostomía para NE pediátrica

Marca	Modelo	Tipo	Lastre	Material	Conector	Fijador interno (ml)	Calibre (Fr) y Longitud (cm)	Técnica de colocación	T. máximo recomendado de uso
Nutricia	Benchmark Flocare	PEG-J	No	PUR	Universal	No	8 Fr/90 cm	A través de Flocare PEG de 18 Fr. (E)	6 semanas
	Jejunokath	Q	No	PUR	Universal	No	5 Fr y 8 Fr/50 cm	Quirúrgica	3 meses
	Compat J-line 9F	PEG-J	No	PUR	Y luery universal	No	9 Fr/120 cm	A través de Compat® PEG de 15 Fr (E)	30 días
Nestlé Nutrition	Compat® Jejunalcath 9 FR	Q	No	PUR	Luer-lock	No	9 Fr/70 cm	Q	30 días
	MIC Yeyunostomia	Q	No	SIL	Luer/Universal	No	14 Fr	Q	4-6 meses
Grijóls	Mic Tj	PEG-J	Sí	SIL	Universal	Balón 20 ml	16 Fr/15, 22, 30 y 45 cm 18 Fr/22, 30 y 45 cm 22 Fr/45 cm	E, R, PD+G	4-6 meses
	Mic Tj	Q	Sí	SIL	Universal	Balón 20 ml	16, 18 y 22 Fr/45 cm	Quirúrgica	4-6 meses
	Mic-Key Tj	PEG-J + botón	Sí	SIL	Universal	Balón 20 ml	Botones de 1 a 3,5 cm de longitud 16, 18 y 22 Fr/15, 22, 30, 45 cm	E, R, PD+G	4-6 meses
Bard	Mic Gastroentérica	PEG-J	Sí	SIL	Universal	Balón 5 y 20 ml	16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30 Fr	E, Q	4-6 meses
		PEG-J	Sí	SIL	Universal	No	9 y 12 Fr/68 y 89 cm	A través de PEG de 20, 24 y 28 Fr	6-12 meses
Fresenius-Kabi	Freka Intestinal Tube	PEG-J	No	PUR	Universal Y	No	9 y 12 Fr	A través de Freka® PEG FR 15 (9Fr) o Freka® PEG FR 20 (12 Fr)	NE
	Freka® FCI-SET	Q	No	PUR	Luer-lock	No	9 Fr/75 cm	Quirúrgica	NE

Botón: sistema de bajo perfil. E: Endoscópica. G: Sonda de gastrostomía. PEG-J: sonda de gastrostomía yeyunostomía endoscópica percutánea. PD+G: Punción directa + gastroperxia. PUR: poliuretano de grado médico. SIL: Silicona de grado médico. Q: Quirúrgica. R: Radiológica (eco o fluoroscopia). NE: no especificado por el fabricante.

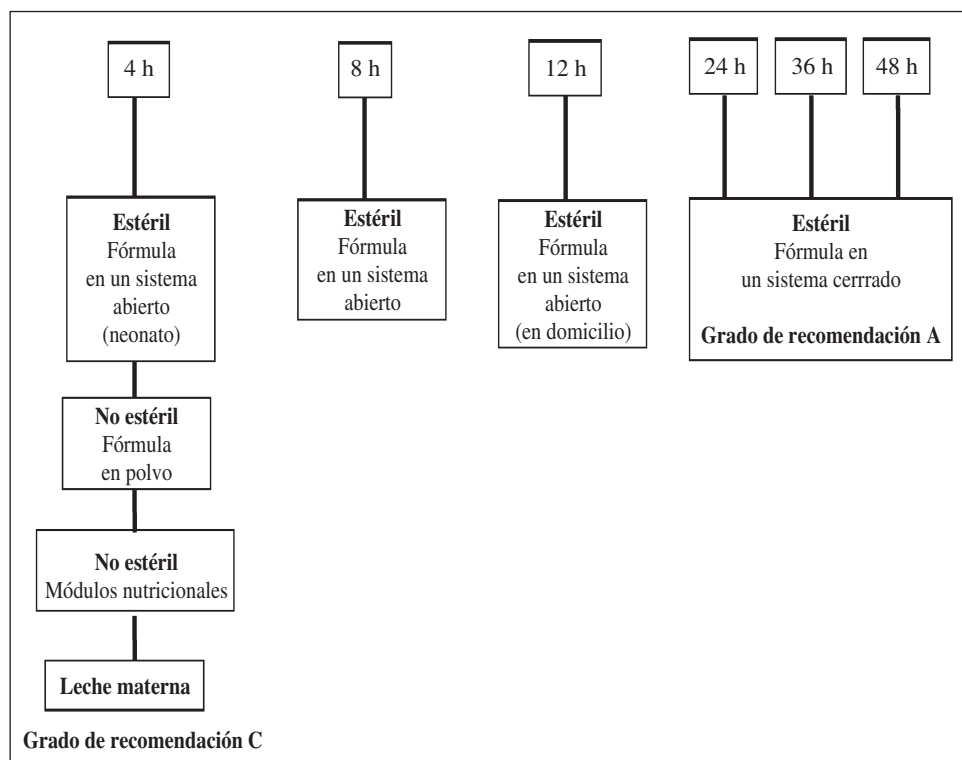


Fig. 1.—Recomendaciones sobre los intervalos de tiempo para el cambio de las fórmulas de NE pediátrica. (Tomado de Bankhead R et al¹).

estoma; sets de extensión para conectar la sonda de botón al sistema de administración; líneas de administración; cepillos de limpieza; obturadores.

Cuidados de las vías de nutrición enteral

1. Cuidados comunes a todas las vías de acceso de la NE

a) *Higiene de las manos*: es el método más efectivo para la prevención y control de las infecciones. El cuidador o el paciente se deben lavar las manos con agua corriente, con jabón líquido y secarse con servilletas de papel desechables, cuando se prepare la NE o cuando se manipule cualquier parte del equipo. En el hospital es recomendable utilizar, además, guantes desechables (grado de recomendación A) durante la administración¹⁵.

b) *Posición del paciente durante la comida*: debe estar sentado en un ángulo de 30°-45° durante la comida (grado de recomendación A)¹⁵ y al menos entre media hora²¹ y una hora después a excepción de la alimentación en el yeyuno.

c) *Higiene oral*. Aunque no se efectúe ninguna ingesta por boca se debe mantener la higiene oral mediante: cepillado con pasta con flúor dos veces al día (nivel de evidencia 1B, grado de recomendación B)²² o con una gasa y un colutorio o con enjuague bucal diario con una solución de flúor al 0,05%. La pasta debe escupirse y es preferible no enjuagar la boca con agua (nivel

de evidencia 1B). También se debe evitar el consumo de alimentos, bebidas o fármacos ricos en azúcares refinados (grado de recomendación B).

d) *Administración de agua*. En el hospital o en una residencia se debe utilizar agua estéril para la irrigación antes y después de la administración de NE o de medicaciones¹⁵ mientras que en el domicilio el tipo de agua depende del paciente y de su entorno. Si existe un riesgo aumentado de infección o una alteración de la barrera gastrointestinal, se debe usar agua estéril ya que se pierde el efecto bactericida de la barrera gástrica (grado de recomendación C)²¹.

e) *Cuidado de la fórmula de NE*. Se debe almacenar en un lugar limpio, oscuro, entre 15-25°C, evitando temperaturas extremas (grado de recomendación B). Es preferible evitar su manipulación, por lo que se recomiendan, siempre que sea posible, los productos listos para usar y no fórmulas en polvo para reconstituir (grado de recomendación A)¹⁵. En caso de manipulación, ésta debe realizarse en un ambiente limpio, utilizando técnicas asépticas y por personal entrenado (grado de recomendación A) y reconstituirse con agua estéril o purificada (grado de recomendación B). Las recomendaciones sobre los intervalos de tiempo para el cambio de las fórmulas se recogen en la figura 1.

f) *Prevención de la oclusión de las sondas*. Debe elegirse el calibre adecuado al tamaño del niño y tener en cuenta la viscosidad del producto que se va a infundir así como las interacciones entre las fórmulas farmacéuticas y la NE^{21,23}. Las sondas se deben lavar con agua tibia con una jeringa de 20 ml o más antes y después de

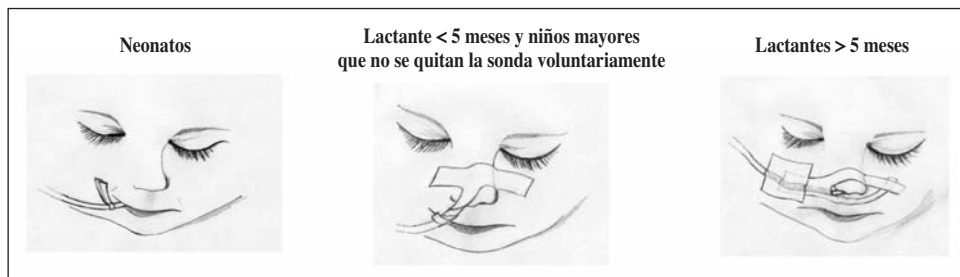


Fig. 2.—Modos de fijación de la SNG.

la infusión del alimento, si la administración es intermitente, o con el cambio de bolsa o biberón (cada 4 horas)¹⁵ si es continua. También antes y después de cada medicación (grado de recomendación C)²¹ y, aunque no se utilice, una o dos veces al día.

2. Cuidados de las SNG

Las SNG de silicona o de poliuretano son flexibles y tienen una duración de 4-6 semanas (grado de recomendación C)²¹. Las sondas de PVC es preciso recambiarlas cada 3-4 días. Una vez colocadas, no se deben introducir cables o la guía, ni realizar aspirados bruscos ni repetidos.

a) *Fijación de la sonda* para evitar la movilización accidental. Debe alternarse la narina, usar esparadrapos hipoalergénicos o Steri-trips®, cambiar la zona de la piel donde se fija y mantener una buena higiene e hidratación de la piel y de las fosas nasales. El tipo de fijación depende de la edad del niño y de su movilidad (fig. 2).

b) *Control de la posición de la sonda*. La medición del pH gástrico (inferior a 5,5) es el método que más se acerca a la eficacia de la comprobación radiológica²⁴, que es el “gold standard” (la punta de la sonda debe estar por debajo de D12). La radiología debe utilizarse si el niño la precisa por otra razón o, tras la colocación de la sonda, si tenemos dudas con la comprobación del pH²⁵ (niños con tratamiento antiácido u otro fármaco que afecte el pH ácido o con NE continua o frecuente) (tabla VI). No se ha encontrado ningún aspirado pulmonar con un pH por debajo de 6.

3. Cuidados de las sondas de gastrostomía

a) *Fístula gastrocutánea*. La extracción accidental de la sonda de gastrostomía antes de las 3-4 semanas es una emergencia pues la fístula gastrocutánea no se ha formado y existe un elevado riesgo de peritonitis. Si la salida es posterior, el estoma puede cerrarse en 1-2 horas por lo que se debe introducir una sonda con balón para recambio o una Foley del calibre de la sonda primitiva y acudir rápidamente a un centro hospitalario.

El balón de la gastrostomía puede salirse porque el globo se haya desinflado o roto. Si se ha desinflado y la

Tabla VI

Situaciones en las que se debe comprobar la posición de la sonda (nivel de evidencia IB, grado de recomendación A)^{21,25}

- Tras la colocación inicial.
- Si sospechamos que se ha desplazado por ejemplo por un cambio de la longitud de la parte externa de la sonda (grado de recomendación B)²¹.
- Al menos una vez al día si la administración de alimento es continua o después de un periodo de no utilización.
- Después de un episodio de tos, vómito o arcadas.
- Después de un aspirado orofaríngeo.
- Si parecen signos de distrés respiratorio.
- Si aparece disconfort o reflujo de alimento a la orofaringe.
- Cuando el paciente sea transferido a otro hospital o a otra planta.

familia está entrenada para ello, se reintroducirá e hinchará de nuevo. Si se ha roto, se colocará una sonda nueva si se dispone de ella. En caso contrario, se debe introducir la sonda rota y fijarla con un esparadrapo para evitar el cierre de la fístula antes de llegar al hospital.

Las familias y otros cuidadores han de tener un plan de acción y conocimientos suficientes para abordar esta complicación durante el periodo de formación de la fístula. En esta fase nunca se debe utilizar en casa un botón o PEG si antes no se ha comprobado en el hospital su posición.

b) *Cuidados de la piel del estoma*. Es fundamental para prevenir la infección, las excoriaciones, las heridas y los granulomas. Se logra teniendo esta área limpia, hidratada y sin signos de maceración (evitar que esté húmeda). La piel del estoma se debe limpiar una vez al día y si aparecen secreciones se pueden realizar más limpiezas (tabla VII).

c) *Control de la posición de la PEG*. Se realizará a diario aprovechando la manipulación de la PEG, mirando las marcas de referencia, si los sistemas de fijación están en su sitio y si la longitud externa del tubo se mantiene. En caso de duda se confirmará la posición mediante radiología, ecografía o midiendo el pH gástrico con una tira colorimétrica.

d) *Cuidados específicos del botón de gastrostomía*. Se debe vigilar el volumen del balón si hay signos de que se ha desinchado y al menos una vez al mes ya que se pueden evaporar pequeñas cantidades de agua. El recambio del botón se realizará semestral-

Tabla VII
Cuidados del estoma tras la realización de la fístula gastrocutánea

<i>Cuidados hasta las 24 horas postinserción</i>	<i>Cuidados después de 24 horas postinserción</i>	<i>Cuidados después de 3-4 semanas postinserción</i>
<ul style="list-style-type: none"> - No introducir o sacar el dispositivo antes de las 8-12 horas, momento en que se debe retirar el vendaje, si lo lleva. - Utilizar técnica aséptica (suero fisiológico y guantes) para la limpieza de la zona hasta 7 días postinserción. - No colocar otro vendaje salvo que haya gran volumen de exudado. - La PEG puede ser utilizada para alimentación a las 6 horas en niños y a las 2 horas en adultos (grado de recomendación B)²¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Mantener la ostomía y el disco externo de silicona meticulosamente limpio y seco. - A las 24 horas de la colocación girar 360° el disco externo para evitar adherencias. Posteriormente se debe girar a diario. No colocar otro vendaje. - No es recomendable usar cremas ni talco peri-estoma porque puede irritar la piel y causar infecciones. Las cremas dificultan la retención del disco externo y pueden alterar el material del tubo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diariamente el disco de la sonda debe separarse de la piel para la higiene, después rotarlo 360° (grado de recomendación C) y movilizar la sonda en sentido anteroposterior. - Como norma general el disco debe mantenerse a 2 mm de la piel²¹. - Higiene: se realizará con jabón neutro y agua corriente. Posteriormente se secará con servilletas de papel desechables o con un secador. Aprovechar para inspeccionar la piel y detectar cualquier anomalía a ese nivel. El paciente se puede bañar mediante inmersión (piscina, playa o bañera) o ducha.

mente. La rotura frecuente del balón o la obturación de la válvula obliga a investigar la presencia de levaduras. La rotura puede deberse también al uso de líquido no apropiado (debe rellenarse con agua). El tapón debe cerrarse después de cada administración de alimento o medicación.

4. *Cuidados tras la retirada de la sonda de enterostomía*

La complicación más frecuente tras la retirada de la PEG es la persistencia de la fístula²⁶, que depende del tiempo que ha estado insertada. Si la duración ha sido inferior a 9 a 11 meses el cierre espontáneo es lo habitual^{26,27}. Cuando se retira una PEG o botón de gastrostomía es suficiente realizar una aproximación del orificio mediante Steri-trips® para facilitar la formación de la cicatriz. Si tras 7-15 días no se ha cerrado podemos cauterizar la zona con nitrato de plata, volver a aproximar los extremos con Steri-trips® y tratar al paciente con antiácidos (antiH₂)²⁷. Si a las 3-4 semanas de la cauterización no se ha cerrado es conveniente el cierre quirúrgico o mediante endoscopia combinando cauterización y clips de metal²⁸.

Administración de la nutrición enteral

1. *Lugar de infusión*

La infusión *gástrica* es la más fisiológica pues permite la administración de volúmenes grandes en bolos. La infusión *postpilórica* es el lugar de elección en pacientes con RGE y/o gastroparesia y en pacientes con alto riesgo de aspiración. Al perderse parte del proceso digestivo —y bactericida— del estómago requiere infusión continua.

2. *Inicio y control de la nutrición enteral*

La nutrición se iniciará y avanzará progresivamente en función del estado de nutrición del niño y de la tolerancia digestiva. Para disminuir el riesgo de aspiración durante la administración de la NE, se colocará la cabecera de la cama incorporada a 30-45° (Nivel evidencia A)¹⁵.

La NE debe ser controlada cuidadosamente mediante parámetros clínicos (vómitos, reflujo o aspiración, distensión abdominal, alteración del volumen y consistencia de las heces), antropométricos, analíticos y todos los aspectos relativos a la correcta posición de la sonda y posibles complicaciones. En cuanto al control del volumen de residuo gástrico, no hay acuerdo en la necesidad de monitorizarlo, además puede causar obstrucción de la sonda. Parece aconsejable hacerlo en algunas situaciones clínicas: recién nacidos prematuros o pacientes críticos. En el paciente crítico que recibe NE continua se realizará cada 4 horas y la nutrición se interrumpirá, o se modificará el ritmo de infusión, si el volumen es superior o igual a la velocidad de infusión. En el régimen intermitente (bolos) se comprobará antes de cada toma y se interrumpirá o modificará la nutrición si el volumen es superior al 50% del volumen infundido en la toma anterior^{15,29} (Nivel evidencia C).

3. *Régimen de infusión*

Dependerá de varios factores: del lugar de infusión (estómago o yeyuno), del tipo de paciente (ambulatorio o ingresado), del horario de la alimentación (nocturno o no), de la tolerancia a la alimentación, de la enfermedad de base (intolerancia al ayuno), y de la presencia de problemas específicos (vómitos, gastroparesia, *dumping*...)

a) *NE continua*: consiste en administrar la fórmula a un ritmo constante a lo largo de todo el día, bien por

Tabla VIII
Administración de la NE continua e intermitente. Inicio y progresión^{30,31}

Edad	Ritmo inicial	Incremento	Máximo
<i>NE continua</i>			
Pretérmino	0,5-2 ml/kg/h	0,2-1 ml/kg/h/8 h	4-8 ml/kg/h
0-1 año	1-2 ml/kg/h (10-20 ml/h)	1-2 ml/kg/h (5-10 ml/8 h)	5-6 ml/kg/h (20-55 ml/h)
2 a 6 años	2-3 ml/kg/h (20-30 ml/h)	1 ml/kg/h (10-15 ml/8 h)	4-5 ml/kg/h (70-90 ml/h)
7 a 14 años	1 ml/kg/h (30-40 ml/h)	0,5 ml/kg/h (15-20 ml/8 h)	3-4 ml/kg/h (110-130 ml/h)
> 14 años	30-60 ml/h	25-30 ml/8 h (0,4-0,5 ml/kg/h)	125-150 ml/h
<i>NE intermitente</i>			
Pretérmino	1-5 ml/kg/2 h	0,5-2 ml/kg en cada toma o en tomas alternas	120-175 ml/kg/día
0-1 año	10-15 ml/kg/toma (60-80 ml/4 h)	10-30 ml/toma (20-40 ml/4 h)	20-30 ml/kg/toma (80-240 ml/4 h)
2 a 6 años	5-10 ml/kg/toma (80-120 ml/4 h)	30-45 ml/toma (40-60 ml/4 h)	15-20 ml/kg/toma (280-375 ml/4-5 h)
7 a 14 años	3-5 ml/kg/toma (120-160/4 h)	60-90 ml/toma (60-80 ml/4 h)	10-20 ml/kg/toma (430-520 ml/4-5 h)
> 14 años	200 ml/4 h (3 ml/kg/toma)	100 ml/toma	500 ml/4- 5 h

gravidad o con bomba. Tiene las ventajas de generar poco residuo gástrico y permitir un balance energético más eficiente que la NE intermitente¹⁰. Está indicada² en la nutrición postpilórica, en los enfermos con malabsorción o riesgo de aspiración, cuando no se tolera la alimentación intermitente y en las situaciones de alto gasto energético. En la tabla VIII se muestran de una forma orientativa los ritmos de infusión.

b) *NE cíclica*: consiste en la infusión continua durante períodos inferiores a 24 horas (8-12 horas), habitualmente durante la noche. Permite la alimentación oral *ad libitum* durante el día.

c) *NE intermitente*: consiste en administrar volúmenes de fórmula de manera periódica. Es la forma de nutrición más fisiológica, permite mayor movilidad del paciente y la estimulación de la alimentación oral al provocar períodos de hambre y saciedad. Estará indicada cuando la alimentación sea gástrica y bien tolerada, en pacientes no críticos y sin riesgo de aspiración y en nutrición domiciliaria siempre que sea posible. En la tabla VIII se muestra una guía orientativa para el inicio y control de la NE intermitente.

d) *NE trófica*: se refiere a la infusión continua de pequeñas cantidades de producto enteral (0,5-25 ml/kg/día), con el fin de mantener la barrera intestinal y la integridad de la mucosa³⁰.

4. Método de infusión

Puede realizarse mediante: a) *bomba de infusión* que tiene la ventaja de administrar un volumen constante mejorando la tolerancia y disminuyendo la carga de trabajo del personal sanitario o de la familia; b) *jeringa* que se utiliza para la alimentación intermitente en bolos; y c) por *gravidad*, a caída libre desde una jeringa o mediante sistemas de goteo. Su uso es sencillo, pero obliga a realizar frecuentes controles para garantizar que pasa la cantidad deseada.

5. Transición de la NE

Supone un cambio en el método de administración, ya sea del lugar, régimen de infusión o del tipo de fórmula, con el objetivo de optimizar la alimentación con el menor riesgo para el niño. Se hará de forma lenta y gradual permitiendo la adaptación del paciente.

En general, el uso de fórmulas diluidas al inicio de la NE no es necesario e incluso contraproducente: puede aumentar el riesgo de intolerancia por diarrea secundaria a la contaminación microbiana de la fórmula¹⁵ y subnutrición por la administración de dietas hipocalóricas durante un tiempo.

El paso de la NE a la alimentación oral puede resultar difícil, sobre todo en niños que han estado largo tiempo con sonda y/o intubados. Requiere tiempo y suele responder a terapias conductuales. Se recomienda mantener un aporte oral durante la NE en todos aquellos niños que sean capaces de deglutir.

6. NE combinada

En determinadas circunstancias es preciso combinar NE —en una o varias de sus modalidades— y nutrición parenteral, lo que requiere una rigurosa monitorización³¹.

Complicaciones de los accesos enterales en el niño

Todo el personal sanitario que se ocupe de la inserción y el mantenimiento de accesos enterales debe estar familiarizado con las posibles complicaciones³².

1. Complicaciones de las sondas nasointestinales

Malposición: es la situación de la sonda en una localización errónea (por ejemplo la laringe o la tráquea) o

cuando estando en el tubo digestivo su situación no es segura (por ejemplo, el extremo distal de la sonda queda en el esófago que puede ocasionar perforación esofágica, neumotórax por perforación o una neumonía aspirativa).

Oclusión de la sonda: es una complicación frecuente cuya prevención debe realizarse con los lavados, uso de fórmulas y de medicación de forma adecuada. Cuando se detecte se pasará agua templada a su través, y si no es eficaz, se sustituirá por una nueva. También puede intentarse la desobstrucción (siempre que no haya contraindicación en el paciente) con papaína (Coca-cola®) o fermentos pancreáticos³³.

Lesiones por decúbito o fricción en el trayecto de la sonda: erosiones del cartílago nasal, esofagitis, gastritis erosiva, menos frecuentes con las sondas de materiales blandos.

Desplazamiento de la sonda de su situación inicial o extracción accidental: es la causa más frecuente de la interrupción de la alimentación enteral programada³⁴.

Rotura y obstrucción nasal, otitis media, sinusitis secundarias al uso prolongado de una sonda.

Administración equivocada de NE por vía intravenosa, complicación gravísima que puede prevenirse usando material cuya conexión sea imposible.

2. Complicaciones de las gastrostomías

Similares en todas las técnicas de realización.

Son más frecuentes en pacientes desnutridos o con situaciones clínicas complejas.

a) **Relacionadas con la colocación:** Las más frecuentes y/o importantes son:

Infección cutánea periestoma, en general limitada a la piel y al tejido subcutáneo. Tras recogida de cultivos se debe iniciar tratamiento con antisépticos y antibióticos tópicos deseablemente en solución (colirios o gotas)³⁵.

Neumoperitoneo e íleo paralítico, que suelen resolverse espontáneamente.

Separación del peritoneo de la pared del estómago. Ocurre cuando la fístula gastrocutánea todavía no está consolidada y los topes de la gastrostomía se aflojan o se extrae accidentalmente. Si no se detecta a tiempo ocasiona una peritonitis.

Fístulas gastrocólica o colocutánea, que se produce cuando al realizar la PEG se interpone el colon entre la pared abdominal y el estómago. La clínica, de aparición inmediata o tras la sustitución de la sonda inicial, cursa como obstrucción intestinal o como diarrea grave al confundir la alimentación directamente en el colon. El tratamiento consiste en retirar la sonda y permitir que cierre la fístula, precisando en ocasiones la reparación quirúrgica³⁶.

b) **Relacionadas con el mantenimiento**

Dermatitis erosiva, pérdidas de contenido gástrico, obstrucción o extracción accidental de la sonda de gastrostomía. Evitables con los cuidados oportunos.

Formación de tejido de granulación: granuloma, tratado frecuentemente con nitrato de plata.

Englobamiento del tope interno de la gastrostomía en la mucosa gástrica (Buried bumper syndrome). Cuando el tope externo de la gastrostomía está muy ajustado a la pared abdominal, tira del tope interno que puede quedar enterrado en la pared gástrica. Produce dolor abdominal sobre todo con la movilización de la sonda y la infusión de nutrición y líquidos a su través. Requiere la interrupción inmediata de la alimentación y la sustitución de la sonda³⁷. En caso de duda es conveniente realizar una gastroscopia.

c) **Relacionadas con la extracción,** cuando la sonda lleva mucho tiempo colocada, lo que aumenta la rigidez del material, y se deja en el estómago el tope interno, el disco puede *impactarse* tanto en *cardias* como en la *zona cricofaríngea*. El tope debe extraerse siempre con el paciente bien relajado y sedado³⁸.

Persistencia de la fístula gastrocutánea. Tras la retirada definitiva de la sonda de gastrostomía, en la mayoría de los casos el orificio se cierra totalmente en una semana con compresión externa. En un 25% de casos (generalmente las que llevan más tiempo) la fístula puede permanecer abierta más de un mes precisando cierre quirúrgico³⁸.

d) **Relacionadas con el recambio de la sonda de gastrostomía inicial por un botón de bajo perfil.** Un recambio precoz (antes de los 2 meses) puede ocasionar desplazamiento de la sonda de gastrostomía y peritonitis secundaria. Muchos equipos prefieren comprobar endoscópicamente ese primer recambio³⁹.

3. Complicaciones de la yeyunostomía

El uso de catéteres de yeyunostomía en el niño es excepcional y, por tanto, la incidencia de complicaciones baja⁴⁰, entre ellas la infección de la herida quirúrgica, fuga intraperitoneal de la infusión, salida de líquido duodenal con quemadura subsiguiente de la piel, retirada accidental de la sonda, obstrucción de la sonda o del intestino delgado y necrosis intestinal.

Referencias

1. Agus MS, Jaksic T. Nutritional support of the critically ill child. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 470-81.
2. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en Pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl. 3): 1-33.
3. Pedrón Giner C, Martínez Costa C. Nutrición enteral. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN), ed. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2008; pp. 679-94.
4. Olivares Arnal P. Vías de acceso en nutrición enteral en pediatría. En: Celaya Pérez S, editor. Vías de Acceso en Nutrición Enteral. 2ª ed. Barcelona: Multimedia; 2001; pp.205-18.
5. Pereira JL, García-Luna PP. Gastrostomía endoscópica percutánea. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 498-500.

6. Samuel M, Holmes K. Quantitative and qualitative analysis of gastroesophageal reflux after percutaneous endoscopic gastrostomy. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 256-61.
7. Axelrod D, Kazmerski K, Iyer K. Pediatric enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: S21-S26.
8. Durkin ET, Schroth MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 2031-7.
9. Chait PG. Interventional gastrointestinal radiology. En: Walter WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PhM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker, Hamilton; 2004; pp. 1884-906.
10. Marchand V. Enteral nutrition tube feedings. En: Baker SS, Baker RD, Davis AM, eds. *Pediatric nutrition support*. Boston: Jones and Barlett Publishers 2007; 249-60.
11. Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ, Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 872-5.
12. Gauderer MW. Percutaneous endoscopic gastrostomy-20 years later: A historical perspective. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 217-9.
13. Schaeppi MG, Mougnot JF, Belli DC. Upper gastrointestinal endoscopy. En: Walter WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PhM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker Hamilton; 2004; pp. 1674-1702.
14. Miguelena Bobadilla JM, Gil Albiol M, Escartín Valderramada J, Barranco Domínguez JI. Gastrostomía quirúrgica mínimamente invasiva. *Nutr Hosp* 2003; 18: 264-8.
15. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J et al; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (2): 122-67.
16. Kirby DF, Opilla M. Enteral Access and Infusion Equipment. En: Merrit R (ed). *The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual* (2nd ed). *ASPEN* 2005; 54-62.
17. Sanahuja Yll M, Soler de Bièvre N. Contenedores, líneas de infusión y bombas en nutrición enteral. En: Celaya S, ed. *Vías de acceso en nutrición enteral*. Barcelona: Multimédica; 1995; pp. 199-216.
18. Cuellar LA, Martín C, de Luis D. Nutrición enteral y parenteral, vías de acceso. En: Bellido D, de Luis D, editores. *Manual de nutrición y metabolismo*. Madrid: Díaz de Santos; 2006; pp. 545-52.
19. Álvarez Hernández J, Peláez Torres N, Muñoz Jiménez A. Utilización clínica de la Nutrición Enteral. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Suppl. 2): 87-99.
20. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Ceccotti P, Abbasciano V. Longevity of silicone and polyurethane catheters in long-term enteral feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (6): 853-6.
21. Stroud M, Duncan H, Nightingale J; British Society of Gastroenterology. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52 (Suppl. 7): vii1-vii12.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Preventing dental caries in children at high caries risk. A National Clinical Guideline. [monografía en Internet]. Edinburgh:2000 [acceso 10 de octubre de 2008]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign47.pdf>
23. Gómez López L. Guía pediátrica de administración de fármacos por sonda nasogástrica. Madrid: Elsevier España S.L; 2008.
24. Turner T. Assessment of position of feeding tubes in infants. Evidence Request P0016. [monografía en Internet]. Clayton: The Health for Kids Paediatric Evidence Centre; 2006 [acceso 10 de octubre de 2008]. Disponible en: <http://www.mihsr.monash.org/hfk/paedevid.html>
25. Richardson DS, Branowicki PA, Zeidman-Rogers L et al. An evidence-based approach to nasogastric tube management: special considerations. *J Pediatr Nurs* 2006; 21 (5): 388-93.
26. Gordon JM, Langer JC. Gastrocutaneous fistula in children after removal of gastrostomy tube: incidence and predictive factors. *J Pediatr Surg* 1999; 34 (9): 1345-6.
27. Janik TA, Hendrickson RJ, Janik JS, Landholm AE. Analysis of factors affecting the spontaneous closure of a gastrocutaneous fistula. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (8): 1197-9.
28. Teitelbaum JE, Gorcey SA, Fox VL. Combined endoscopic cautery and clip closure of chronic gastrocutaneous fistulas. *Gastrointest Endosc* 2005; 62 (3): 432-5.
29. Weckwerth JA. Monitoring enteral nutrition support tolerance in infants and children. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 496-503.
30. Moreno JM, Pedrón C. Nutrición enteral en el paciente pediátrico. En: Gil A, ed. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Acción Médica; 2005; pp. 235-66.
31. Davis AM. Transitional and combination feeding. En: Baker SS, Baker RD, Davis AM, eds. *Pediatric nutrition support*. Sudbury: Jones and Barlett publishers; 2007; pp. 261-72.
32. DeLegge MH. Consensus statements regarding optimal management of home enteral nutrition access. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 2006; 30: S39-40.
33. Bourgault AM, Heyland DK, Drover JW, Keefe L, Newman P, Day AG. Prophylactic pancreatic enzymes to reduce feeding tube occlusions. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 398-401.
34. McWey RE, Curry NS, Schabel SI, Reines HD. Complications of nasoenteric feeding tubes. *Am J Surg* 1988; 155: 253-7.
35. Ávitsland TL, Kristensen C, Emblem R, Veenstra M, Mala T, Bjørnland K. Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: A safe technique with major symptom relief and high parental satisfaction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 624-8.
36. Seguel Ramírez F, Ollero Fresno JC, Morató Robert P, Rollán Villamarín V, Alvarez Bernaldo de Quirós M. Experiencia en la realización de gastrostomía endoscópica percutánea en 60 niños. *Cir Pediatr* 2003; 16: 125-7.
37. Hodges EG, Morano JU, Nowicki MJ. The buried bumper syndrome complicating percutaneous endoscopic gastrostomy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 326-8.
38. Palmer GM, Frawley GP, Heine RG, Oliver MR. Complications associated with endoscopic removal of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 443-5.
39. Beres A, Bratu I, Laberge JM. Attention to small details: big deal for gastrostomies. *Sem Pediatr Surg* 2009; 18: 87-92.
40. Smith D, Soucy P. Complications of long-term jejunostomy in children. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 787-90.

Artículo especial

The reduction of the metabolic syndrome in Navarra-Spain (RESMENA-S) study; a multidisciplinary strategy based on chrononutrition and nutritional education, together with dietetic and psychological control

M.^a A. Zulet¹, I. Bondia-Pons¹, I. Abete¹, R. de la Iglesia¹, P. López-Legarrea¹, L. Forga², S. Navas-Carretero¹ and J. A. Martínez¹

¹Department of Nutrition, Food Sciences, Physiology & Toxicology. University of Navarra. Pamplona. Spain. ²Department of Endocrinology. Hospital of Navarra. Pamplona. Spain.

Abstract

Introduction: The high prevalence of metabolic syndrome (MS) in Spain requires additional efforts for prevention and treatment.

Objective: The study RESMENA-S aims to improve clinical criteria and biomarkers associated with MS through an integral therapy approach.

Methods: The study is a randomized prospective parallel design in which is expected to participate a total of 100 individuals. The RESMENA-S group (n = 50) is a personalized weight loss (30% energy restriction) diet, with a macronutrient distribution (carbohydrate / fat / protein) of 40/30/30, high meal frequency (7 / day), low glycemic index/load and high antioxidant capacity as well as a high adherence to the Mediterranean diet. The control group (n = 50) is assigned to a diet with the same energy restriction and based on the American Heart Association pattern. Both experimental groups are under dietary and psychological control during 8 weeks. Likewise, for an additional period of 16 weeks of self-control, is expected that volunteers will follow the same pattern but with no dietary advice.

Results: Anthropometrical data and body composition determinations as well as blood and urine samples are being collected at the beginning and end of each phase. This project is registered at www.clinicaltrials.gov with the number NCT01087086 and count with the Research Ethics Committee of the University of Navarra approval (065/2009).

Conclusions: Intervention trials to promote the adoption of dietary patterns and healthy lifestyle are of great importance to identify the outcomes and nutritional mechanisms that might explain the link between obesity, metabolic syndrome and associated complications.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:16-26)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5050

Key words: *Metabolic syndrome. Weight loss. Inflammation. Oxidative stress. Mediterranean diet.*

Correspondence: José Alfredo Martínez Hernández.
Department of Nutrition and Food Sciences, Physiology and Toxicology.
University of Navarra.
Irunlarrea, 1.
31008 Pamplona, Spain.
E-mail: jalfmzt@unav.es

Recibido: 7-X-2010.

Aceptado: 22-X-2010.

EL ESTUDIO RESMENA-S: REDUCCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO; UNA ESTRATEGIA MULTIDISCIPLINAR BASADA EN LA CRONONUTRICIÓN Y LA EDUCACIÓN NUTRICIONAL, JUNTO CON CONTROL DIETÉTICO Y PSICOLÓGICO

Resumen

Introducción: La alta prevalencia del síndrome metabólico (SM) en España requiere de esfuerzos adicionales para su prevención y tratamiento.

Objetivo: El estudio RESMENA-S tiene como objetivo mejorar criterios clínicos de SM y biomarcadores asociados a través de un tratamiento integral.

Métodos: El estudio consiste en un ensayo aleatorizado de diseño paralelo y prospectivo en el que está previsto participen un total de 100 individuos. El grupo RESMENA-S (n = 50) sigue una dieta personalizada de pérdida de peso (restricción energética 30%), con una distribución en macronutrientes (hidratos de carbono/grasas/proteínas) de 40/30/30, elevada frecuencia de ingestas (7/día), bajo índice/carga glucémica y elevada capacidad antioxidante y adherencia a la dieta Mediterránea. El grupo control (n = 50) sigue una dieta con la misma restricción energética y basada en la Asociación Americana del Corazón. El estudio tiene una duración de 8 semanas bajo control dietético y psicológico en ambos grupos. Durante un periodo adicional de 16 semanas de auto-control, los voluntarios siguen el mismo patrón dietético pero sin ningún asesoramiento específico.

Resultados: Datos antropométricos y de composición corporal, así como muestras sanguíneas y de orina están siendo recogidas al inicio y al final de cada fase. Este proyecto está registrado en www.clinicaltrials.gov con el número NCT01087086 y cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Navarra (065/2009).

Conclusiones: Las intervenciones que favorezcan la adopción de patrones dietéticos y de estilo de vida más saludables, son de elevada importancia para identificar los mecanismos que podrían explicar el nexo de unión entre obesidad, SM y complicaciones asociadas.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:16-26)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5050

Palabras clave: *Síndrome metabólico. Pérdida de peso. Inflamación. Estrés oxidativo. Dieta mediterránea.*

Abbreviations

Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha); interleukin (IL); plasminogen activator inhibitor protein-1 (PAI-1); protein C reactive (PCR); complement factor 3 (C3); retinol binding protein 4 (RBP4); malondialdehyde (MDA); cardiovascular disease (CVD); calorie restriction (CR); dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA); State-Trait Anxiety Inventory (STAI); homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR),

Introduction

Obesity rates are currently achieving epidemic proportions worldwide.^{1,2} The metabolic syndrome describes a clustering of metabolic abnormalities that increase the cardiovascular and diabetes risk, which not only includes the obesity as a process characterized by an excess of body fat conditioned by genetic and environmental determinants, but also other related diseases sharing risk factors and most likely mechanisms of action.³⁻⁶ Inflammatory markers, such as tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 and 18 (IL-6; IL-18), plasminogen activator inhibitor protein-1 (PAI-1), protein C reactive (PCR), complement factor 3 (C3), retinol binding protein 4 (RBP4), intercellular adhesion molecules (ICAMs), vascular cell adhesion molecules (vCAMs), asymmetric dimethylarginine (ADMA), ceruloplasmin and leptin have been negatively correlated to clinical features of the metabolic syndrome.⁷⁻¹¹ In addition, the evaluation of several markers of the oxidant/antioxidant status such as malondialdehyde (MDA), oxidized LDL and the total antioxidant capacity of the plasma might be also relevant to understand the mechanisms behind the development of clinical metabolic syndrome features.¹² Further research in both, the role of inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome is therefore needed to elucidate those mechanisms.¹³ For this purpose, new nutritional interventions and complementary approaches for effective prevention and treatment of metabolic syndrome must be designed.

The Mediterranean diet, a dietary pattern that has attracted considerable interest because of its potential advantages in the prevention of chronic diseases^{14,15} contains many food compounds with putative anti-inflammatory and/or antioxidant effects.¹⁶ A Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts has for example recently shown an anti-inflammatory effect reducing serum CRP, IL-6 and endothelial and monocyte adhesion molecules and chemokines in comparison to a low-fat diet in subjects at a high cardiovascular risk in the PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Study.¹⁷ A regular weekly consumption of legumes within a hypocaloric diet also resulted in a specific reduction in CRP and C3 and a clinically significant improvement of the lipid profile and blood pressure in overweight and obese subjects.¹³ The application of nutrigenomics techniques

for large-scale profiling of genes, proteins and metabolites recently showed that a short-term double-blind, crossover study with a dietary mix containing resveratrol, alpha-tocopherol, vitamin C, n-3 polyunsaturated fatty acids and tomato extract, all of them naturally present in the Mediterranean diet, was able to modulate inflammation of adipose tissue, improve endothelial function, and increase liver fatty acid oxidation in overweight men with mildly increased C-reactive protein concentrations.¹⁸

Other dietary factors have been shown to be effective in metabolic syndrome and related pathologies.¹⁹ For example, high protein diets might guarantee a satiety effect and a lower recovery of the lost weight according to the results derived from The Diet, Obesity and GENES (DIOGENES) study due to the higher thermogenic effect of this nutrient.²⁰⁻²² Low glycemic load diets have proved to positively affect gene expression in subcutaneous adipose tissue in persons with metabolic syndrome^{11,23} and a daily consumption of 3 portions of whole-grain foods has recently demonstrated to significantly reduce CVD risk in middle-aged people mainly through blood pressure-lowering mechanisms.²⁴

In addition to the quantitative and qualitative composition of the diet, other factors related to eating behavior habits might significantly influence the success of a weight-loss nutritional intervention.²⁴⁻²⁸ Factors such as the meal frequency, the size of the eating portions, the distribution of the portions along the day, the subjective feelings of hunger and the quality of life and mood of the subject might be taken into account in current and future interventions.²⁹

A decrease in energy intake by means of dietary restriction has also shown to lower the risk of CVD in obese populations.³⁰ The most common form of dietary restriction implemented is daily calorie restriction (CR), which requires individuals to decrease their energy intake by 15-40% of baseline needs each day.^{19,31} Preliminary results from the Comprehensive Assessment of the Long-term Effect of Reducing Intake of Energy (CALERIE) Study, aimed to test the effects of 25% CR in 150 non-obese healthy subjects aged 25-45 years, have pointed out significant alterations in energy metabolism, oxidative damage, insulin sensitivity, and functional changes in both the neuroendocrine and sympathetic nervous systems.^{32,33} Interestingly, the 6-month CR intervention not only caused favorable physiological responses in body composition, diabetes risk factors, CVD risk, biomarkers of longevity, energy expenditure, endocrinology and physical activity, but also psychological and behavioral responses.^{34,35} However, it is still a challenge for most individuals to practice CR in an obesogenic environment so conducive to overfeeding. Other dietary and non-dietary factors must be also considered in the design of new nutritional strategies involving psychological, health-care and social support to deal with the problem of obesity and overweight.^{36,37} Behavioural

therapy based on the Mediterranean diet has been recently reported as a useful tool for obesity treatment.³⁸ Behavioural therapy in relation to body weight management is based on the principles of “conditioning”, which indicate that eating is frequently associated with external events closely linked to ingestion.³⁹ There are different techniques used in behavioural therapy, such as stimulus control, self-monitoring, positive reinforcement, or cognitive restructuring.³⁸ A healthy lifestyle needs planning, skill in the choice of alternatives and in estimating portion sizes, and compliance in recording food intake and energy expenditure. All this needs time to be learnt and maintained, which is one of the objectives of applying behavioural therapy techniques in nutritional studies dealing with weight loss and maintenance. Subjects can then develop skills in order to adopt proper habits and attain their healthiest weight, learning to establish realistic goals and evaluating their progress in modifying eating and physical activity habits.

Objective

The main aim of the present study is to reduce body weight and to manage the oxidative and inflammatory impaired status of Spanish obese adults with metabolic syndrome features by means of a controlled parallel nutritional intervention based on caloric restriction personalized diets accompanied by dietary counseling and psychological control.

The specific objectives of the study were the following:

1. To diagnose subjects with clinical features of metabolic syndrome based on medical history and measurements of anthropometry and biochemistry.
2. To evaluate the dietary intake and non dietary habits (alcohol intake, smoking habits, and physical activity) of the study participants through validated questionnaires.
3. To gather psychosocial information that might influence the selection of foods (socio-economical factors) and meal habits (meals outside home per week, eating rate, etc.) of the subjects.
4. To estimate the resting energy expenditure of each study participant to design a personalized diet adjusted to his own intake real needs.
5. To design a personalized diet characterized by variety, a high adherence to the Mediterranean Diet, a high intake of dietary antioxidants from natural sources, a low glycemic index and a macronutrient distribution by energy of 40/30/30 (carbohydrate/fat/protein) distributed with a high meal frequency (7 meals a day) that compete to conventional AHA-recommendation based diets.
6. To promote nutritional education, firstly by means of an informative session for the study

participants and their families at the beginning of the study, emphasizing in selecting and distributing foods thorough the day; and secondly by attending dietary counseling with dietitians every 15 days during the intervention period.

7. To evaluate the body composition through bioimpedance and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), at the beginning of the study, after two months of intervention and at the end of the study.
8. To measure representative markers of the oxidative and inflammatory status related to adiposity, CVD and insulin resistance, at the beginning and after two months of the intervention.
9. To capture changes in the lipid, glucose and hormone metabolism of the subjects due to the nutritional intervention by applying non-targeted metabolic profiling approaches.
10. To elucidate gene-diet interactions due to the nutritional intervention.
11. To evaluate the effects of the nutritional intervention on anxiety and psychological traits related metabolism.

Subjects and methods

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion and exclusion criteria for the study are shown in table I. The criteria for metabolic syndrome were based on those established by the International Diabetes Federation.⁴⁰

The study 065/2009 was approved by the local ethical committee (Research Ethics Committee of the University of Navarra). All study participants signed an informed consent document after verbal and written instructions and according to local legislation (see document). This trial is registered at www.clinicaltrials.gov as NCT01087086.

Recruitment of participants

The recruitment of the participants is being carried out with the help of the Department of Endocrinology of the Health Department of Navarra and the Department of General Medicine of the University Hospital of Navarra. Advertisements (poster approved by the Ethical Committee), internet, interviews to local press and to the University of Navarra information office, and databases from previous studies in the Department have been used for recruitment.

Sample size estimations

Calculations were based on findings of previous studies.^{41,42} A group size of 40 was estimated to be necessary

Table I
Inclusion and exclusion criteria

Inclusion		Exclusion
Age: 35-65 years old		Subjects with difficulty for changing dietary habits
Central obesity (WC ⁰) > 94 cm males and > 80 cm females)		Subjects with psychiatric or psychological disorders
plus any two of the following four factors:		Subjects with eating disorders (bulimia; test of Edinburgh)
Raised triglycerides	≥ 150 mg/dL or specific treatment for this lipid abnormality	Subjects with weight instable for 3 months before the beginning of the study
Reduced HDL cholesterol	< 40 mg/dL in males < 50 mg/dL in females or specific treatment for this lipid abnormality	Subjects under any pharmacological treatment
Raised blood pressure	Systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg or treatment of previously diagnosed hypertension	Subjects with chronic diseases related to the metabolism of energy and nutrients (gastric ulcer, disorders of the digestive system, hyperthyroidism, hypothyroidism)
Raised fasting plasma glucose	≥ 100 mg/dL or previously diagnosed type 2 diabetes	Peri- and postmenopausal women
	If above 100 mg/dL, OGTT is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome	Subjects on special diets
		Subjects with food allergies or intolerances

⁰WC: waist circumference; BP: blood pressure; OGTT: oral glucose tolerance test.

in order to obtain a significant ($P < 0.05$) difference in the reduction of the waist circumference of 4.3 ± 6.8 cm with a power of 80%. Given an estimated dropout rate of 25%, the sample size was fixed to 50 subjects in each group (intervention and control group).

Study design

The study was designed as a 6-month weight-loss caloric restriction trial divided in 2 consecutive phases. The first phase consisted of an 8-week controlled parallel intervention period, which was followed by a 16-week self-control second phase. At the beginning of the study, subjects were randomized either to a moderately high protein weight-loss diet (group A, $n = 50$) or to a weight-loss diet based on the American Heart Association recommendations (Group B, $n = 50$). Diets in both groups (table II) were designed on a daily caloric restriction of 30% of the subjects total energy baseline needs. Group A diets were characterized by a macronutrient distribution of 40/30/30 (carbohydrate/lipid/protein), a high adherence to the Mediterranean dietary pattern, an intake of low glycemic index carbohydrates, a higher supply of energy from protein at the end of the day, a high total antioxidant capacity, and a meal frequency of 7 meals/day. A weekly intake of at least 3 portions of wholegrain pasta, 3-4 portions of legumes, 3 portions of fatty fish and 6 fruits/vegetables portions was mandatory. Group B diets were characterized by a macronutrient content of 55/30/15 (carbohydrate/lipid/protein) distributed in 3- 5 meals/day.

Table II
Examples of 1-day diet for each dietary group
(1,300 kcal diet)

	Group A	Group B
Breakfast	Orange (175 g) 2 low-fat yogurts (2 x 125 g)	Orange (175 g) 2 low-fat yogurts (2 x 125 g) 1 slice of refined white bread (15 g)
Morning snack I	1 low-fat yogurt (125 g)	Apple (125 g) 1 low-fat yogurt with sugar (125 g)
Morning snack II	2 thin slices of ham (45 g) 2 slices of whole-grain bread (20 g)	
Lunch	Vegetables (cooked; 250 g) Whole-grain pasta (cooked; 45 g) Lean fish (cooked; 140 g) Apple (125 g)	Vegetables (cooked; 240g) Pasta (cooked; 90 g), 1 slice of refined white bread (15 g) Lean fish (40 g) Melon (250 g) 1 low-fat yogurt (125 g)
Afternoon snack I	1 low-fat yogurt (125 g)	Banana (75 g)
Afternoon snack II	Walnuts (10 g) Low-fat cheese (60 g)	
Dinner	Salad (200 g) 1 slice of whole-grain bread (30 g) Lean meat (cooked, 80 g) Pear (150 g)	Salad (200 g) 1 slice of refined white bread (30 g) 2 slices of ham (60 g) Pear (150 g)

During the first phase of the study, subjects received dietary counseling by qualified nutritionists every 15 days, while during the second phase of the study sub-

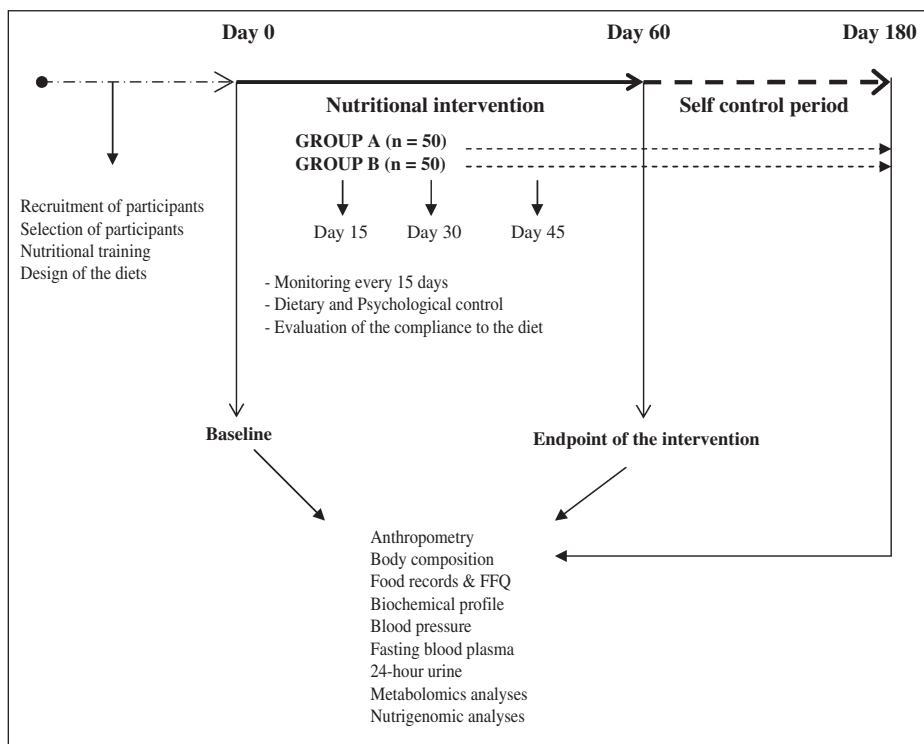


Fig. 1.—Experimental design of the RESMENA-S study.

jects were asked to follow the diets without any dietary advice. In addition, subjects were asked to fill in a validated personality test (NEO-PI-R) at the beginning of the study. Validated psychological tests (Beck depression Inventory;⁴³ State-Trait Anxiety Inventory (STAI);⁴⁴ and Anxiety thermometer)⁴⁵ to evaluate their levels of anxiety during the weight-loss diet intervention were filled at the beginning of the study, every 15 days during the first phase, and at the end of the study. Figure 1 shows the experimental design of the study.

Screening visit

Recruited participants will attend a screening visit in which they will receive a written document with information about the study together with the informed consent to be signed (Appendix). Both documents were approved by the Research Ethics Committee of the University of Navarra. During this visit, any doubt concerning the participation of the subject in the study will be solved by qualified staff. After a medical examination by a physician, anthropometric parameters and blood pressure will be measured and a fasting blood sample will be drawn by a nurse for the biochemical determination of metabolic syndrome clinical features. The subject will be asked to fill in a validated questionnaire concerning food frequency and dietary habits (SUN questionnaire) and a 72-hour food record, data that together with the calculation of the basal metabolic rate of the subject will be used by the dietitian to design their personalized diets.⁴⁶ A val-

idated test of personality (NEO-PI-R) will be also filled in by the participant. Those subjects who meet the inclusion criteria will be given an appointment for the first visit of the intervention and for an informative group session.

Study visits

Six visits were planned for each subject in the course of the study at days 0, 15, 30, 45, 60 and 180. Details of the determinations and measurements for each of them are given in table III. The following metabolic determinations and markers will be also calculated at the beginning and end of the study: body mass index, waist-to-hip index, homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) and atherogenic index.

In addition to the intervention visits, participants from group A were requested to attend an informative group session to reinforce psychological attitude at the beginning of the study. In this session, two qualified nutritionists are explaining the benefits of the dietary pattern to follow in the study, the options to create their own personalized menus with the established personalized diets, as well as emphasized the importance of eating habits and compliance during both the controlled and self-control phases of the study. At the end of the study, participants are receiving a report about the evaluation of their nutritional status in a last dietary counseling visit with the dietitian.

Appendix

HOJA INFORMATIVA PARA EL PARTICIPANTE

TÍTULO: PROYECTO DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL PARA PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Responsable del estudio: Marian Zulet Alzórriz

(Informative document about the study for the participants)

Esta hoja informativa le invita a participar de forma totalmente voluntaria en un proyecto sobre intervención nutricional para pacientes con síndrome metabólico.

El objetivo global del estudio es contribuir a la mejora de su salud siguiendo una dieta saludable, sin recibir ningún tipo de producto dietético adicional.

El estudio se llevará a cabo en la Unidad de intervención nutricional del departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología de la Universidad de Navarra, y será atendido por un equipo integrado por una enfermera, una médico-dietista, una dietista-nutricionista.

En esta investigación se van a ensayar dos tipos de dietas personalizadas, una dieta control que cumple con las normas establecidas por la Asociación Americana del Corazón (AHA), o una dieta variada y saludable confeccionada a base de alimentos tradicionales, como el consumo de alimentos propios de la dieta mediterránea. La asignación a un grupo dietético u otro se realizará de modo aleatorio.

En esta primera cita, de aproximadamente media hora de duración, se le hace entrega de esta hoja informativa para que usted la lea y pregunte sus posibles dudas sobre el proyecto. A continuación se le hace entrega de la hoja de consentimiento informado, por duplicado y aprobado por el Comité de ética de la investigación de la Universidad de Navarra, para que muestre su conformidad. El estudio comenzará con una breve historia clínica con exploración física llevada a cabo por una Licenciada en Medicina. En tal caso, la enfermera procederá a la extracción de una muestra de sangre. Este procedimiento puede conllevar algunas molestias para usted como ligera molestia en la zona de punción o presencia posterior de hematoma en esta misma zona y en casos excepcionales lipotimias. La finalidad de tomar estas muestras es llevar a cabo análisis bioquímicos de rutina relacionados con el colesterol, la glucosa, y las proteínas para comprobar que usted cumple todos los criterios establecidos para formar parte de este estudio.

En el caso de que usted cumpla los criterios de inclusión, se le citará para una sesión de grupo en la que se le dará las pautas generales para llevar a cabo la dieta, de una hora de duración aproximadamente. En esta cita, la Dietista le realizará la Historia dietética haciéndole entrega de un cuestionario de hábitos de vida (SUN) y un registro de pesada de 48 horas con las aclaraciones correspondientes acerca de cómo se deben cumplimentar y errores frecuentes que se cometen a la hora de rellenarlos. Igualmente, recibirá citación para comenzar con el estudio de intervención (día 0) de 60 días de duración y se le proporcionará un bote de orina estéril para que recoja orina de primera hora de la mañana el día citado.

En la cita del día 0 se le volverá a recordar en qué consiste su participación y se le tomarán medidas de peso, talla, perímetro cintura y de composición corporal. Al mismo tiempo se le realizará una serie de preguntas relacionadas con el estado anímico y el grado de ansiedad. A continuación se le tomará la tensión arterial y la enfermera le extraerá una muestra de sangre para llevar a cabo análisis bioquímicos de rutina (colesterol, glucosa, etc) y otros más específicos de relacionados con síndrome metabólico, entre ellos un análisis de la expresión de determinados genes. La dietista le proporcionará su dieta personalizada para comenzar el estudio de intervención nutricional. Deberá ajustarse a las pautas que se le establezcan, como la ingesta de alimentos, forma de preparación y a las recomendaciones de estilo de vida.

Durante el estudio, acudirá quincenalmente (días 15, 30 y 45) para comprobar el seguimiento de la dieta, reforzar el cumplimiento de la dieta y resolver las dudas que se le vayan planteando. Además, se le controlará el peso y composición corporal, el apetito y el estado de ánimo y ansiedad; con una duración aproximada de media hora. El día 45 se le proporcionará un bote de orina estéril para que recoja orina de primera hora de la mañana del último día de intervención nutricional (día 60). Además de, un registro de pesada de 48 horas, un cuestionario de hambre y saciedad, y un test de personalidad para su entrega el último día de intervención (día 60).

El estudio de intervención concluirá tras 2 meses con la valoración de la composición corporal, historia dietética, estado anímico y grado de ansiedad y con la extracción de una muestra de sangre.

El estudio continuará con un periodo de autonomía durante 4 meses más. Durante este tiempo usted no recibirá asesoramiento, pero deberá aplicar lo aprendido previamente.

Al finalizar estos 4 meses se le dará cita para acudir a la Universidad de Navarra y que se le evalúe de nuevo su estado nutricional, en una entrevista de una hora aproximadamente. Tras el procesamiento de los datos, se le informará de los resultados de las pruebas realizadas y se mantendrá la confidencialidad propia de todo procedimiento médico.

Toda la información que nos proporcione así como los resultados de los análisis de sangre se tratarán según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, utilizando códigos para asegurar la confidencialidad y garantizar el anonimato. Sólo dos miembros del equipo investigador conocerán sus datos personales, ya que serán los encargados de contactar con usted para cualquier evento relacionado con el estudio. El resto de miembros del equipo trabajarán con códigos, ignorando a qué voluntario le corresponde cada código. Usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en su asistencia médica.

SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO NO ESTÁ REMUNERADA

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO (INFORMED CONSENT IN SPANISH)

Reducción de Síndrome Metabólico en Navarra-Spain (RESMENA-S) mediante una estrategia multidisciplinar e innovadora, basada en la crononutrición y la educación nutricional, junto con control dietético y psicológico

Yo (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (nombre del investigador)

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera.
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Application of “omics” tools in the study

In addition to traditional determinations, the RESMENA-S study will also apply metabolomics and transcriptomics approaches.

Metabolites are the cellular endpoints of gene expression and of any physiological regulatory process. Measuring such compounds might therefore offer deeper insights into mechanisms of health and disease as well as

might provide a greater understanding the role of lifestyle and dietary factors⁴⁷ in relation to specific diseases such as metabolic syndrome. Currently metabolomics is driven by the breathtaking advancements of analytical techniques providing constantly improved sensitivity and larger metabolite panels, but also by advances in chemometrics and bioinformatics. Among the metabolomics platforms, those based on mass spectrometry are increasingly used to characterize the complex meta-

Table III
Determinations and measurements to be performed during the study visits

Visit day	0	15	30	45	60	180
Body weight	x	x	x	x	x	x
Blood pressure (SBP, DBP)	x				x	x
Waist and hip circumference	x				x	x
Skin-folds ⁽¹⁾	x				x	x
Body composition by bioimpedance	x	x	x	x	x	x
Body composition by DEXA	x				x	x
Collection of fasting blood ⁽²⁾	x				x	x
24-h urine collection	x				x	x
Fasting plasma glucose	x				x	x
Fasting plasma insulin	x				x	x
Free fatty acids	x				x	x
Cholesterol, HDL-Chol, LDL-Chol	x				x	x
Total proteins	x				x	x
Inflammatory markers ⁽³⁾	x				x	x
Oxidative-stress markers ⁽⁴⁾	x				x	x
Metabolomics analyses ⁽⁵⁾	x				x	x
Gene expression analyses ⁽⁶⁾	x				x	x
Dietary counseling	x	x	x	x	x	x
72 hour-weight food record	x	x	x	x	x	x
VAS questionnaire					x	
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	x				x	x
Beck depression Inventory	x				x	x
Anxiety thermometer	x	x	x	x	x	x

⁽¹⁾Bicipital, tricipital, subscapular suprailiac skin-folds.

⁽²⁾Plasma, erythrocytes and peripheral blood mononuclear cells sampling.

⁽³⁾Homocystein, C3, Ceruloplasmin (Turbidimetry COBAS MiraS); Retinol binding protein 4 (RBP4), asymmetric dimethylarginine (ADMA), Protein C reactive (PCR), Interleukins IL-6 and IL-18, TNF-alpha, PAI-1, fibrinogen.

⁽⁴⁾Selenium, Oxidized LDL Malondialdehyde, Total antioxidant capacity of plasma.

⁽⁵⁾Metabolomics analyses will be performed by non targeted metabolic profiling based on LC/MS.

⁽⁶⁾Nutrigenomics gene expression analyses will be performed by Real time PCR.

bolic effects of nutrients and foods.⁴⁸ In this sense, in the RESMENA-S study we aim to monitor metabolic changes associated with the 6-month weight loss nutritional intervention by applying non-targeted metabolic profiling approaches to blood and urine samples of the participants at the beginning and end of each phase of the study.^{49,50} The application of metabolomics might help to elucidate the effect of the personalized caloric restriction diets on low-grade inflammation, oxidative stress and whole body metabolism with a special interest in the lipid and glucose metabolism. In addition, the metabolomic analyses will be used to investigate the effects that the different diets in the RESMENA-S intervention can have on stress and anxiety trait-related metabolism. In fact, the identification of different metabolic phenotypes and its combination with other phenotypic data to give dietary advice could be envisaged as a potential role of metabolomics in personalized nutrition,^{51,52} with a special interest in obesity related diseases such as the metabolic syndrome.

Nutrigenomic profiling and epigenetics studies are envisaged in both dietary groups in order to establish predictive patterns concerning the response to the nutritional intervention as well as prognostic markers of the outcomes.⁵³ These tasks will be performed using molecular and genetic tools such as microarrays, RT-PCR and sequencing in selected genes related to inflammation, energy homeostasis, and lipid metabolism in order to elucidate the role of gene expression in metabolic syndrome related phenotypes.

Facilities

The Department of Nutrition, Food Sciences, Physiology and Toxicology at the University of Navarra is provided with the facilities and equipment needed for the evaluation and monitoring of the nutritional status of the study participants. This is mainly based in medical data collection, anthropometry and body composi-

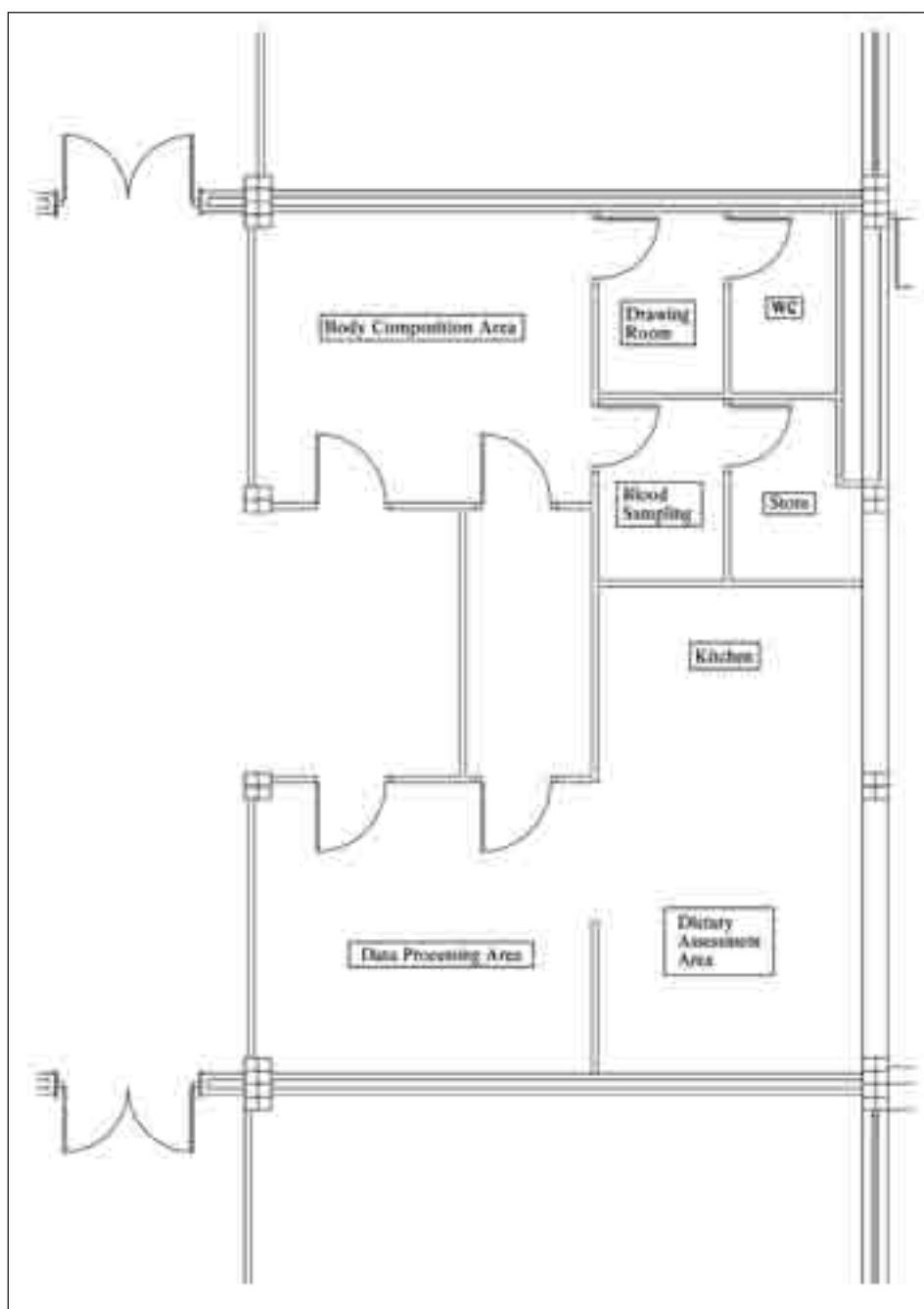


Fig. 2.—Schematic distribution of the metabolic unit.

tion equipments (tapes, scales, tensiometers, skin fold calipers, devices for bioelectrical impedance analysis and DEXA) and dietary measurements (calorimeter, validated food questionnaires, nutrition softwares such as Medisystem, DIAL, Nutriciun). The availability of a recently renovated Metabolic Unit for individual attention to the patient, monitoring and dietary counseling along the intervention study has been of great help (fig. 2). The unit is divided in different areas: an office for medical visiting hours equipped with DEXA and bioimpedance devices; a changing room and a toilet; an area for blood collection; an area for calorimeter measurements;

an room for dietary counseling, equipped with a dining room table, microwave, a cooktop, a fridge, and a sink; and an area for participant recruitment formalities, control of medical histories and writing of patient reports.

Novelty of the study and conclusions

The present initiative is based on our traditional diet but from a more personalized point of view. RES-MENA-S Study aims to integrate the main results obtained from the latest observational epidemiological

studies and interventional studies in the dietary pattern designed for obese subjects with metabolic syndrome features.^{23,54-58} The study will apply the concept of selecting and distributing the foods thorough the day according the physiological needs of each individual, and will not only consider the quantitative and qualitative composition of the diets, but other important factors related to dietary habits. The importance of regular dietary support and psychological control will be also evaluated for a successful loss of weight and improvement of clinical features of metabolic syndrome.

Furthermore, the combination of varied tools generating detailed clinical chemistry, anthropometry, and metabolite and gene data will allow to perform a functional analysis for biological interpretation of the impact of personalized diets based on the Mediterranean dietary pattern and energy restriction in the treatment of metabolic syndrome features.

Acknowledgements

The authors wish to thank those members of the Nutritional Intervention Metabolic Unit, Verónica Cíaurriz (technical assistant), María Hernández (Dietitian), Blanca Martínez de Morentín (physician) and Salomé Pérez (nurse) the collaboration in this project as well as to Department of Psychiatry and Medical Psychology/University of Navarra, Dra. Francisca Lahortiga and Clara Isabel Lacunza, for advice in psychological questionnaires. This work is supported by the Health Department of the Government of Navarra (2443/2009) and by Línea Especial about Nutrition, Obesity and Health (University of Navarra LE/97). Government of Navarra also provide research grants to Rocío de la Iglesia (Beca para la Formación de Tecnólogos nº 028/02/09) and Patricia López Legarrea (Pre-doctoral nº 233/2009). Isabel Bondia-Pons is a recipient of a Sara Borrell postdoctoral fellowship from the Instituto Carlos III de Salud at the Spanish Ministry of Health.

References

1. World Health Organization /Food and Agriculture Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
2. Martínez Sesmero JM, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Cardiovascular risk and metabolic syndrome at the Toledo Area Study. *Nutr Hosp* 2009; 24: 167-175.
3. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1039-1049.
4. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Mitchell TL, Cooper KH, FitzGerald SJ. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality *Am J Cardiol* 2008; 102: 689-692.
5. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007; 22: 511-527.

6. Carrasco Naranjo F. Metabolic syndrome: More definitions for a new disease? *Nutr Hosp* 2006; 21: 222-223.
7. Martínez MA, Puig JG, Mora M, Aragón R, O'Dogherty P, Antón JL, Sánchez-Villares T, Rubio JM, Rosado J, Torres R, Marcos J, Pallardo LF, Banegas JR; MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial) Working Group. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. *Metabolism* 2008; 57: 1232-1240.
8. Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martínez JA. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 42.
9. Puchau B, Zulet MA, González de Echávarri A, Navarro-Blasco I, Martínez JA. Selenium intake reduces serum C3, an early marker of metabolic syndrome manifestations, in healthy young adults. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (7): 858-864.
10. Junqueira AS, Romão Filho LJ, Junqueira Cde L. Evaluation of the degree of vascular inflammation in patients with metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (4): 360-366.
11. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Pulkkinen L, Atalay M, Mykkänen H, Uusitupa M, Poutanen K, Niskanen L. Inflammation markers are modulated by responses to diets differing in postprandial insulin responses in individuals with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1497-503.
12. Puchau B, Zulet MA, de Echávarri AG, Hermsdorff HH, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutrition* 2010; 26: 534-41.
13. Hermsdorff HH, Zulet MA, Abete I, Martínez JA. A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects. *Eur J Nutr* 2010.
14. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Serra-Majem L, Lairon D, Estruch R, Trichopoulos A. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453663> *Nutr Rev* 2009;67 Suppl 1:S111-S116.
15. Jiménez-Cruz A, Jiménez AB, Pichardo-Osuna A, Chaudry T, Bacardi-Gascon M. Long term effect of Mediterranean diet on weight loss. *Nutr Hosp* 2009; 24: 751-762.
16. Trichopoulos A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009; 23: 338.
17. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 333-340.
18. Bakker GC, Van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks HF. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1044-59.
19. Abete I, Astrup A, Martínez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutr Rev* 2010; 68: 214-231.
20. Sloth B, Due A, Larsen TM, Holst JJ, Heding A, Astrup A. The effect of a high-MUFA, low-glycaemic index diet and a low-fat diet on appetite and glucose metabolism during a 6-month weight maintenance period. *Br J Nutr* 2009; 101: 1846-58.
21. Larsen TM, Dalskov S, van Baak M, Jebb S, Kafatos A, Pfeiffer A, Martínez JA, Handjieva-Darlenska T, Kunesová M, Holst C, Saris WH, Astrup A. The Diet, Obesity and Genes (Diogenes) Dietary Study in eight European countries - a comprehensive design for long-term intervention. *Obes Rev* 2010; 11: 76-91.
22. Moore CS, Lindroos AK, Kreutzer M, Larsen TM, Astrup A, van Baak MA, Handjieva-Darlenska T, Hlavaty P, Kafatos A, Kohl A, Martínez JA, Monsheimer S, Jebb SA. Dietary strategy to manipulate ad libitum macronutrient intake, and glycaemic index, across eight European countries in the Diogenes Study. *Obes Rev* 2010; 11: 67-75.
23. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Kekäläinen J, Salopuro T, Sivenius K, Pulkkinen L, Mykkänen HM, Niskanen L, Uusitupa M, Poutanen KS. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcuta-

- neous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1417-27.
24. Tighe P, Duthie G, Vaughan N, Brittenden J, Simpson WG, Duthie S, Mutch W, Wahle K, Horgan G, Thies F. Effect of increased consumption of whole-grain foods on blood pressure and other cardiovascular risk markers in healthy middle-aged persons: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 733-740.
 25. Dalle Grave R, Calugi S, Petroni ML, Di Domizio S, Marchesini G; QUOVADIS Study Group. Weight management, psychological distress and binge eating in obesity. A reappraisal of the problem. *Appetite* 2010; 54: 269-273.
 26. Elfhag K, Morey LC. Personality traits and eating behavior in the obese: poor self-control in emotional and external eating but personality assets in restrained eating. *Eat Behav* 2008; 9: 285-293
 27. Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ. The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1 Suppl.): 236S-241S.
 28. Handjieva-Darlenska T, Handjiev S, Larsen TM, van Baak MA, Jebb S, Papadaki A, Pfeiffer AF, Martínez JA, Kunesova M, Holst C, Saris WH, Astrup A. Initial weight loss on an 800-kcal diet as a predictor of weight loss success after 8 weeks: the Diogenes study. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64 (9): 994-999.
 29. Rubio MA, Arrieta JL, Ruiz M, Garrido J, Rubio JA, Del Llano J, Casimiro C, Raigada F. Design and validation of a scale to assess preferences of type 2 diabetic patients towards different nutritional supplements. *Nutr Hosp* 2008; 23: 253-262.
 30. Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs* 2009; 24: 58-80.
 31. Abete I, Parra D, Martínez JA. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. *Clin Nutr* 2008; 27: 545-251.
 32. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, Nguyen T, Martin CK, Volaufova J, Most MM, Greenway FL, Smith SR, Deutsch WA, Williamson DA, Ravussin E; Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1539-1548.
 33. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, de Jonge L, Williamson DA, Delany JP, Ravussin E; Pennington CALERIE Team. Metabolic and behavioral compensations in response to caloric restriction: implications for the maintenance of weight loss. *PLoS One* 2009; 4: 4377.
 34. Anton SD, Han H, York E, Martin CK, Ravussin E, Williamson DA. Effect of calorie restriction on subjective ratings of appetite. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 141-147.
 35. Redman LM, Rood J, Anton SD, Champagne C, Smith SR, Ravussin E; Pennington Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE) Research Team. Calorie restriction and bone health in young, overweight individuals. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1859-1866.
 36. Pardo A, Ruiz M, Jódar E, Garrido J, de Rosendo JM, Usán LA. Development of a questionnaire for the assessment and quantification of overweight and obesity related lifestyles. *Nutr Hosp* 2004; 19: 99-109.
 37. Martín de Santa Olaalla L, Sánchez Muniz FJ, Vaquero MP. N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nutr Hosp* 2009; 24: 113-127.
 38. Garaulet M, Pérez de Heredia F. Behavioral therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutr Hosp* 2010; 25: 9-17.
 39. Dell' Oso B, Altamura AC, Mundo E, Marazziti D, Hollander E. Diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Health Psychol* 2000; 19: 5-16.
 40. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf.
 41. König D, Deibert P, Frey I, Landmann U, Berg A. Effect of meal replacement on metabolic risk factors in overweight and obese subjects. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 747-748.
 42. Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, Kris-Etherton PM. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (1): 79-90.
 43. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 1998; 31: 160-168.
 44. Grös DF, Antony MM, Simms LJ, McCabe RE. Psychometric properties of the State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA): comparison to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Psychol Assess* 2007; 19: 369-381.
 45. Houtman IL, Bakker FC. The anxiety thermometer: a validation study. *J Pers Assess* 1989; 53 (3): 575-82.
 46. Toledo E, de A Carmona-Torre F, Alonso A, Puchau B, Zulet MA, Martínez JA, Martínez-González MA. Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension: 6-year follow-up of the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) prospective cohort. *Public Health Nutr* 2010; 13: 338-349.
 47. Kussmann M, Rezzi S, Daniel H. Profiling techniques in nutrition and health research. *Curr Opin Biotechnol* 2008; 19: 83-99.
 48. Scalbert A, Brennan L, Fiehn O, Hankemeier T, Kristal BS, van Ommen B, Pujos-Guillot E, Verheij E, Wishart D, Wopereis S. Mass-spectrometry-based metabolomics: limitations and recommendations for future progress with particular focus on nutrition research. *Metabolomics* 2009; 5: 435-45.
 49. Bondia-Pons I, Zulet MA, Abete I, Martínez JA. The RESMENA-S study: A non-targeted metabolic profiling approach in the Reduction of the Metabolic Syndrome in Navarra-Spain through a strategy based on personalized Mediterranean diet and psychological control. Written communication presented at the VIII International Conference on the Mediterranean Diet, Barcelona (Spain) 24-25th March 2010.
 50. Bondia-Pons I, Zulet MA, Abete I, López-Legarrea P, De la Iglesia R, Martínez JA. The RESMENA-S study: A non-targeted metabolic profiling approach in the Reduction of the Metabolic Syndrome in Navarra-Spain through a strategy based on personalized tailoring-diets with psychological control. Written communication presented at the Metabolomics 2010 Conference, 27th June-1st July 2010, Amsterdam (The Netherlands). Abstract book, page 176.
 51. Brennan L. Session 2: Personalised nutrition. Metabolomic applications in nutritional research. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 404-408.
 52. Lodge JK. Symposium 2: Modern approaches to nutritional research challenges: Targeted and non-targeted approaches for metabolite profiling in nutritional research. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 95-102.
 53. Marti A, Goyenechea E, Martínez JA. Nutrigenetics: A Tool to Provide Personalized Nutritional Therapy to the Obese. Simopoulos AP, Milner JA (eds): Personalized Nutrition. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2010; 101: 21-33.
 54. Crujeiras AB, Parra MD, Rodríguez MC, Martínez de Morentin BE, Martínez JA. A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition* 2006; 22: 593-599.
 55. Crujeiras AB, Parra D, Abete I, Martínez JA. A hypocaloric diet enriched in legumes specifically mitigates lipid peroxidation in obese subjects. *Free Radic Res* 2007; 41: 498-506.
 56. Babio N, Sorlí M, Bulló M, Basora J, Ibarrola-Jurado N, Fernández-Ballart J, Martínez-González MA, Serra-Majem L, González-Pérez R, Salas-Salvadó J; on behalf of the Nureta-PREDIMED investigators Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: Cross-sectional and 1-year follow-up assessment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 doi:10.1016/j.numecd.2010.06.011
 57. Bladbjerg EM, Larsen TM, Due A, Jespersen J, Stender S, Astrup A. Long-term effects on haemostatic variables of three ad libitum diets differing in type and amount of fat and carbohydrate: a 6-month randomised study in obese individuals. *Br J Nutr* 2010; 30: 1-7.
 58. Richard C, Couture P, Desroches S, Charest A, Lamarche B. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cardiovascular risk factors in men with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010 (in press).

Artículo especial

Importancia del agua en la hidratación de la población española: documento FESNAD 2010

C. Iglesias Rosado¹, A. L. Villarino Marín², J. A. Martínez³, L. Cabrerizo⁴, M. Gargallo⁵, H. Lorenzo⁶, J. Quiles⁷, M. Planas⁸, I. Polanco⁹, D. Romero de Ávila¹⁰, J. Russolillo¹¹, R. Farré³, J. M. Moreno Villares⁹, P. Riobó⁴, J. Salas-Salvadó⁸, en representación de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD)

¹Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (SENBA). ²Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA). ³Sociedad Española de Nutrición (SEN). ⁴Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). ⁵Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). ⁶Asociación Española de Diplomados en Enfermería de Nutrición y Dietética (ADENYD). ⁷Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). ⁸Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). ⁹Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP). ¹⁰Asociación Española de Doctores y Licenciados en Ciencia y Tecnología de los Alimentos (ALCYTA). ¹¹Asociación Española de Dietistas y Nutricionistas (AEDN). España.

Resumen

Para cualquier persona sana, la sed es una guía adecuada para tomar agua, excepto para los bebés, los deportistas y la mayoría de las personas enfermas y ancianas. En estos casos conviene programar momentos para ingerir agua, ya que la gran demanda y los mecanismos fisiológicos que determinan la sed en estas situaciones pueden condicionar desequilibrios en el balance hídrico con importantes consecuencias para la salud o el rendimiento físico o intelectual.

Nuestro organismo posee una serie de mecanismos que le permiten mantener constante el contenido de agua, mediante un ajuste entre los ingresos y las pérdidas. El balance hídrico viene determinado por la ingestión (agua de bebida, líquidos, agua contenida en los alimentos) y la eliminación (orina, heces, a través de la piel y de aire espirado por los pulmones). El fallo de estos mecanismos y las consiguientes alteraciones del balance acuoso, pueden producir graves trastornos capaces de poner en peligro la vida del individuo.

En el presente documento se analizan las evidencias en cuanto a los factores que condicionan las necesidades hídricas en las diferentes etapas de la vida y situaciones fisiológicas, así como las consecuencias de un desequilibrio en el balance hídrico en diferentes situaciones.

Una correcta hidratación la podemos conseguir mediante nuestra alimentación y el uso de agua u otras bebidas. Aunque el agua es la bebida por excelencia y representa la forma ideal de reponer nuestras pérdidas e hidratarnos, debemos de ser conscientes de que, desde el principio de los tiempos, hemos buscado otras fuentes de

IMPORTANCE OF WATER IN THE HYDRATION OF THE SPANISH POPULATION: FESNAD 2010 DOCUMENT

Abstract

For any healthy individual, thirst is an appropriate sign to drink water, except for babies, sportsmen, and most of ill and elderly people. In these instances, it is convenient to schedule appropriate times to drink water since great demands and the physiological mechanisms that determine thirst in these situations may condition water unbalances with important consequences for health and the physical and intellectual performance.

The human body has a number of mechanisms that allow keeping constant the water content by adjusting intakes and wastes. Water balance is determined by intake (consumed water, beverages, and water contained in foods) and wastes (urine, stools, the skin, and expired air from the lungs). Failure of these mechanisms and subsequent impairments in water balance may produce severe disarrangements that may threaten somebody's life.

In the present document, we analyze the evidences regarding the factors conditioning water needs in the different life stages and physiological situations, as well as the consequences of water unbalance under different situations.

A proper hydration may be achieved by feeding and the use of water and other liquids. Although water is the beverage by excellence and represents the ideal way of restoring the losses and get hydrated, we should be aware that, from the very beginning, we have sought other liquid sources with hydration properties. In the last decades we have increased the consumption of different beverages, with a proliferation of sugar-containing beverages. Since excessive sugar consumption has been related to obesity and other chronic conditions, it is evident that the use of these caloric beverages should be rationalized, especially in children. In this document all the considera-

Correspondencia: A. L. Villarino Marín.
Escuela de Enfermería, Pabellón 2, Planta 3.ª.
Facultad de Medicina.
28040 Madrid.
E-mail: martolgaaroba@enf.ucm.es

Recibido: 9-XII-2010.
Aceptado: 9-XII-2010.

líquidos con capacidad de hidratación. En las últimas décadas ha aumentado el consumo de diferentes bebidas, proliferando las bebidas con azúcar. Dado que el consumo excesivo de azúcar se ha relacionado con la obesidad y otras enfermedades crónicas, es evidente que debe racionalizarse el uso de estas bebidas calóricas especialmente en niños. En este documento se presentan todas estas consideraciones en cuanto a la hidratación, y se realizan diferentes recomendaciones al respecto.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:27-36)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5167

Palabras clave: *Agua. Hidratación. Sed. Bebida carbonatada. Anciano. Niño. Población.*

Abreviaturas

ADH: Hormona antidiurética.

ACT: Agua corporal total.

Introducción

El agua es el principal componente del cuerpo humano. Es esencial para los procesos fisiológicos de la digestión, absorción y eliminación de desechos metabólicos no digeribles, y también para la estructura y función del aparato circulatorio. Actúa como medio de transporte de nutrientes y todas las sustancias corporales, y tiene acción directa en el mantenimiento de la temperatura corporal. El cuerpo humano tiene un 75% de agua al nacer y cerca del 60% en la edad adulta. Aproximadamente el 60% de este agua se encuentra en el interior de las células (agua intracelular), el resto (agua extracelular) circula en la sangre y baña los tejidos.

El agua de bebida, junto con la contenida en los alimentos, ha de garantizar nuestra correcta hidratación a cualquier edad o circunstancia vital¹. En consecuencia, es muy importante asegurar el aporte en cantidad y calidad adecuadas, especialmente cuando conocemos la influencia que el grado de hidratación puede tener sobre la salud y el bienestar de las personas, tanto en lo que se refiere a los aspectos cognitivos, el rendimiento físico y la termorregulación².

Necesidades de agua

El cuerpo humano no almacena el agua, por eso, la cantidad que perdemos cada día debe restituirse para garantizar el buen funcionamiento del organismo. Para cualquier persona sana, la sed es una guía adecuada para tomar agua, excepto para los bebés, los deportistas y la mayoría de las personas ancianas y enfermas. En estos casos, conviene programar momentos para ingerir agua ya que ante la gran demanda y los mecanismos fisiológicos que determinan la sed en estas situaciones

tions regarding hydration are presented and different recommendations are exposed.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:27-36)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5167

Key words: *Water. Hydration. Thirst. Carbonated beverages. Elderly. Child. Population.*

pueden condicionar desequilibrios en el balance hídrico con importantes consecuencias para la salud o el rendimiento físico o intelectual.

Nuestro organismo posee una serie de mecanismos que le permiten mantener constante el contenido de agua, mediante un ajuste entre los ingresos y las pérdidas. El balance hídrico viene determinado por la ingestión (agua de bebida, líquidos, agua contenida en los alimentos) y la eliminación (orina, heces, a través de la piel y de aire espirado por los pulmones). El fallo de estos mecanismos y las consiguientes alteraciones del balance acuoso, pueden producir graves trastornos capaces de poner en peligro la vida del individuo (tabla I)³.

Los líquidos (agua y otras bebidas) proporcionan habitualmente entre 2,2 y 3 litros al día⁴. En situaciones especiales y durante un tiempo limitado el organismo puede sobrevivir con cantidades ligeramente menores de agua, debido por una parte al amplio intervalo de la recomendación y por otra a los sistemas eficaces de adaptación y ahorro de agua con los que cuenta el cuerpo humano. Asimismo, es posible que las personas que son físicamente activas, enfermas o que están expuestas a un ambiente caluroso requieran mayores aportes de agua total.

Los individuos sanos disponen de mecanismos eficaces para eliminar el exceso de agua y mantener así el equilibrio hídrico, por lo que para el agua no se ha establecido una ingestión máxima tolerable. Pero no es imposible que el agua provoque toxicidad aguda y de hecho puede darse tras un consumo rápido de grandes cantidades de fluidos (0,7-1 litros por hora) que puedan exceder los valores máximos de eliminación renal.

Agua corporal

Agua corporal total. El agua corporal total (ACT), que incluye el líquido extracelular e intracelular representa aproximadamente el 55-60% del peso corporal total, aunque varía con la edad (tabla II). Los atletas tienen un contenido relativamente alto de agua corporal, debido sobre todo a su elevada masa magra, su baja

Tabla I
Estimación de las pérdidas mínimas diarias de agua y su producción

Referencia	N.º pacientes (%)	N.º hospitales	Producción (mL)
Hoyt & Honig, 1996	Pérdidas respiratorias	-250 a -350	
Adolf, 1947	Pérdidas urinarias	-500 a -1.000	
Newburgh et al., 1930	Pérdidas fecales	-100 a -200	
Kuno, 1956	Pérdidas inconscientes	-450 a -1.900	
Hoyt & Honig, 1996	Producción metabólica		+ 250 a + 350
	Total	-1.300 a -3.450	+ 250 a + 350
	Pérdidas netas	-1.050 a -3.100	

Fuente: Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. The National Academy Press. Washington, 2005³.

proporción de grasa y su elevado contenido de glucógeno muscular ya que, como sabemos 1 gramo de glucógeno se almacena junto a aproximadamente 2,7 mL de agua, debido a la presión osmótica ejercida por los gránulos de glucógeno en el sarcoplasma⁵.

Masa magra. El porcentaje de agua del peso corporal varía con la edad (tabla II) y está directamente relacionado con la proporción de tejido muscular. De este modo, el organismo de un atleta contiene mayor cantidad de agua que el de una persona sedentaria, y al avanzar en edad disminuye el contenido de agua al reducirse la masa muscular. Al aumentar el contenido graso, como ocurre en la obesidad, disminuye la fracción acuosa del tejido adiposo⁶. Hay que tener en cuenta que existe una variabilidad individual en lo que respecta a la hidratación de la masa magra, manteniéndose sus valores relativamente estables aunque aumente la edad. Ni la raza ni el sexo modifican la hidratación de la masa magra⁷.

Distribución. Un hombre de 70 kilos, tendrá aproximadamente 42 litros de agua total corporal, 28 litros como agua intracelular y 14 litros como agua extracelular, de los cuales aproximadamente 3 litros serán de plasma y otros 11 litros serán fluidos intersticiales. Situaciones como el ejercicio, la exposición al calor, la fiebre, la diarrea, los traumas y las quemaduras dérmicas puede afectar extremadamente al volumen hídrico y al índice de renovación en estos compartimentos.

Consumo. El agua total ingerida procede de los alimentos (aproximadamente el 28%), del agua bebida

(28%) y el 44% restante de otras bebidas. Es decir, aproximadamente, el 20-30% del agua procedería de los alimentos y el 70-80% restante de diferentes líquidos. Estas cifras pueden variar mucho según los hábitos de la población estudiada. La ingestión de líquidos por parte de adultos sanos puede cambiar ampliamente dependiendo de su nivel de actividad, de las condiciones ambientales, de la dieta y de las actividades laborales o sociales. La importancia de otros factores, como los sociales o los psicológicos, que pueden influir sobre la conducta humana a la hora de beber no está del todo aclarada.

La sed

La sed es el deseo de beber, inducido por razones fisiológicas y conductuales, resultante de una deficiencia de agua que permite a las personas recuperar sus pérdidas de fluidos durante cortos períodos de tiempo. A pesar de poder beber *ad libitum*, las personas tienden a cubrir de forma insuficiente sus necesidades de líquido a corto plazo. El inicio de la sed tiene lugar a través de mecanismos fisiológicos y relacionados con la percepción. La ingestión voluntaria de una bebida está condicionada por diferentes factores como su palatabilidad⁸, la cual viene determinada por el color, sabor, olor y temperatura, e incluso las preferencias culturales. La sed puede aparecer con una pérdida de tan solo el 2% del peso corporal.

Parecen existir tres principales disparadores fisiológicos para la sed: los osmorreceptores cerebrales, los osmorreceptores extra cerebrales y los receptores de volumen.

La sed se estimula cuando disminuye el volumen celular o el espacio extracelular. La intracelular aparece cuando se crea una hiperosmolalidad plasmática que se compensa con la salida de agua de las células. Los osmorreceptores de las células de la hipófisis lo detectan, así como otros receptores parecidos que inducen la producción de hormona antidiurética (ADH). De este modo, se activan dos mecanismos relativamente

Tabla II
Proporción de agua corporal como porcentaje del peso corporal

	Agua	Grasa y sólidos secos (%)
Lactante prematuro de 28 semanas (1,2 kg)	81	19
Lactante a término (3,6 kg)	69	31
Niño de 1 año (10 kg)	60	40
Mujer adulta (60 kg)	48,6	51,4
Varón adulto (70 kg)	54,3	45,7

diferenciados, uno que activa la sed y otro que evita el escape renal. Estos mecanismos pueden compensarse entre sí cuando uno de los dos falla. En la diabetes insípida la deficiencia de vasopresina produce grandes pérdidas de orina muy diluida que el mecanismo de la sed trata de compensarlo. En la diabetes mellitus hay una gran diuresis osmótica por exceso de azúcar y aparece también la sed para compensarla. Cuando hay hemorragia, diarrea o sudoración intensa disminuye el volumen extracelular y los volorreceptores lo detectan y envían la señal de sed extracelular al cerebro. Estos volorreceptores se encuentran fundamentalmente en la pared de la aurícula izquierda y también activan la producción de ADH. La señal enviada por los citados receptores se suma a la señal enviada por la señal intracelular.

Si la sed se agrava, otros receptores, unos barorreceptores renales, sensibles a cambios de presión, aumentan la secreción de renina y ésta la de aldosterona (disminuye la pérdida renal de sodio y la diuresis) y de angiotensina, que también provoca el aumento de la producción de ADH.

Hay un mecanismo de anticipación para evitar la deshidratación. La sed cesa muy rápidamente al beber. Cuando el agua aún está en el estómago, desde allí e incluso desde la lengua se envía la señal de rehidratación al cerebro, anticipando de 10 a 20 minutos la dilución sanguínea. Si hay un sobrecalentamiento térmico inmediatamente se inicia la sudoración. Si el déficit de agua es moderado (200 mL/h) se podrán cubrir las necesidades hídricas, pero si la deficiencia aumenta, la ingestión será menos eficaz, ya que la absorción digestiva del agua no puede ser superior a 800 mL/h. Una forma de intentar acelerar la absorción del agua es añadirle glucosa y sodio.

Deshidratación

Una deficiencia de agua de tan sólo un 1% del peso corporal se ha relacionado con una elevación de la temperatura corporal durante el ejercicio⁹. Se calcula que la temperatura corporal se incrementa desde los 0,1 °C hasta los 0,23 °C por ese 1% de pérdida de peso corporal¹⁰. La deshidratación no sólo aumenta la temperatura corporal, sino que además reduce alguna de las ventajas térmicas relacionadas con el ejercicio físico aeróbico y con la habituación al calor. Así, la sudoración localizada y el flujo de sangre en la piel disminuyen cuando una persona está deshidratada. En consecuencia la deshidratación reduce el dintel de la temperatura corporal que una persona podría tolerar.

Como ya hemos apuntado la sed aparece con una pérdida de tan solo el 2% del peso corporal. La deshidratación a partir de un 2% del peso corporal no sólo produce sed y una disminución del rendimiento deportivo, sino que también afecta al rendimiento intelectual (memoria a corto plazo, atención, fatiga, facultades aritméticas, rapidez psicomotriz, rapidez de decisiones percepti-

Tabla III
Efectos adversos de la pérdida de peso durante el ejercicio

1%	Umbral sensación de la sed. Si la termorregulación esta alterada existe disminución de rendimiento físico.
2%	Mucha sed. Pérdida de apetito.
3%	Boca seca. Incremento hemoconcentración, Reducción excreción renal.
4%	Reducción (20-30%) del rendimiento físico.
5%	Dificultad de concentración, dolor de cabeza, impaciencia y sueño.
6%	Alteración grave de la termorregulación. Incremento ritmo respiratorio durante el ejercicio. Hormigueo y adormecimiento de extremidades.
7%	Posible colapso si el ejercicio se combina con calor.

vas,...). La deficiencia de agua además puede empeorar el proceso digestivo, aumentar la probabilidad de tener infecciones y reacciones alérgicas, provocar dolor de espalda, cabeza y articulaciones. Frente a una deshidratación, deben reponerse gradualmente las aportaciones hídricas, con la ingesta repetida de pequeñas tomas de alimentos de gran contenido hídrico, infusiones y agua. También pueden utilizarse soluciones de rehidratación.

Conforme aumenta la deshidratación, la sintomatología se va incrementando hasta llegar al colapso e incluso la muerte (tabla III). La deshidratación aumenta el esfuerzo cardiovascular. El cuerpo humano puede llegar a perder hasta el 10% del peso corporal en forma de agua con un posible pequeño aumento de la mortalidad, excepto si la deshidratación está acompañada de otros fenómenos de estrés orgánico. Deshidrataciones superiores al 10% del peso corporal requieren asistencia médica para poder recuperarse. A partir de este punto, la temperatura del cuerpo aumenta rápidamente y a menudo conduce a la muerte. La deshidratación contribuye a poner la vida en peligro en caso de golpe de calor. Es importante tener en cuenta que la combinación de dietas severas y de ejercicio intenso, realizado en ambientes cálidos, puede conducir a la muerte por parada cardiorrespiratoria¹¹.

Hemos visto la importancia de mantener una hidratación adecuada en un adulto sano. Ahora bien, a lo largo de la vida hay múltiples situaciones que hacen que estas recomendaciones puedan ser excesivas o insuficientes. Es evidente que el aporte total de agua que requiere un lactante será muchísimo menor, aunque la cantidad de agua por kilo de peso sea sensiblemente mayor que para un adulto. En el embarazo, durante la lactancia, en el anciano, en el deportista o en la enfermedad los requerimientos y las recomendaciones de agua serán sensiblemente diferentes a las de los adultos sanos.

Es evidente que no podemos entrar a estudiar en profundidad cada una de estas situaciones en particular, ya

que cada una de ellas presenta escenarios especiales y casos particulares que habría que valorar. A pesar de ello vamos a detenernos en determinados aspectos que reúnen especial importancia.

Necesidades de agua en diferentes etapas de la vida

Lactantes

Una gran proporción del peso del bebé es agua. Al nacer, ésta representa, en promedio, 70% y disminuye a cerca del 60% a los seis meses (tabla II). Además del elevado porcentaje de ACT, los bebés de 0 a 12 meses difieren fisiológicamente de los adultos y los niños.

Para un lactante sano, el requerimiento de agua es probablemente de 75 a 100 mL/kg/día, pero debido a los numerosos factores que aumentan el riesgo de deshidratación en los bebés, se recomienda un consumo de líquidos es de 150 mL/kg/día¹². Subsiguientemente, para un niño de seis meses de edad y cinco kilogramos de peso se recomiendan unos 750 mL diarios de líquido.

La tasa de intercambio de líquido es siete veces mayor en los lactantes que en los adultos. En tanto, la tasa de metabolismo es el doble respecto al peso corporal. Los riñones de los recién nacidos están inmaduros y, por lo tanto, tienen menor capacidad para excretar solutos. En bebés sanos nacidos a término, el desarrollo funcional de la nefrona es incompleto hasta el primer mes y los túbulos no maduran hasta que ha cumplido cerca de cinco meses de edad. Además, en esa etapa la producción de la hormona antidiurética, la vasopresina por la glándula pituitaria, es limitada. Cuando se combinan estos factores disminuye la capacidad del recién nacido para concentrar orina en forma suficiente y así conservar el agua corporal. En consecuencia, en esta primera etapa de su vida los niños son más vulnerables a desequilibrios de líquido y electrolitos¹³.

Niños y adolescentes

El organismo del niño debe equilibrar su balance hídrico por medio de aportaciones cotidianas suficientes, especialmente en las primeras etapas de la vida en la que son más vulnerables a desequilibrios de líquidos y electrolitos¹³. Los niños, particularmente los lactantes y los niños más pequeños, tienen un mayor riesgo de deshidratación que los adultos¹⁴.

Los rápidos y significativos cambios en el ACT y en la eliminación de agua observados en la infancia, disminuyen después del primer año de vida. El ACT se reduce gradualmente durante la infancia y la adolescencia (tabla II). El volumen de eliminación de agua diaria en proporción con la masa corporal también desciende en forma importante entre la infancia y la niñez temprana.

Tabla IV
Agua: ingestión dietética de referencia

	Grupos de edad	Ingesta adecuada	
		L/día de agua total	Ingestión de bebida l/día
Lactantes	0-6 meses	0,7	
	7-12 meses	0,8	
Niños	1-3 años	1,3	0,9
	4-8 años	1,7	1,2
Varones	9-13 años	2,4	1,8
	14-18 años	3,3	2,6
Mujeres	9-13 años	2,1	1,6
	14-18 años	2,3	1,8
Embarazo	14-18 años	3,0	2,4
Lactación	14-18 años	3,8	3,0

Basado en: FNB, 2004¹⁵.

No hay un valor único para el consumo de agua que se pueda recomendar con el fin de asegurar la hidratación y una salud óptima¹⁵.

Los resultados de estudios sobre el equilibrio de agua muestran que la ingestión de agua se duplica desde el primer mes de vida y entre el sexto y el duodécimo mes. El incremento del consumo entre los dos y los nueve años es sólo del 5 al 10%.

Los datos del estudio NHANES III¹⁶ sobre ingestión de agua por parte de los niños, muestran un amplio intervalo de ingestión. La ingestión diaria de agua sugerida para lactantes es la siguiente: de 0 a 6 meses sería de 0,7 L/día de agua, asumiendo que esta proviene de leche materna; de los 7 a los 12 meses, el requerimiento sería de 0,8 L/día de agua, asumiendo que proviene de la leche materna y de otros alimentos y bebidas complementarias¹⁷.

En los niños más mayores (4-8 años), la media del consumo de agua total fue de 1,779 mL/día, con un intervalo de 1,069-2,826 mL/día, no existiendo diferencia por género a esta edad.

A partir de los nueve años empezamos a encontrar diferencias por sexo. La recomendación de agua de bebida es de 1,8 L/día para los varones de entre 9 y 13 años y de 2,6 L/día para los que tienen edades entre los 14 y los 18 años. En el caso de las niñas, las cifras de referencia son 1,6 L entre los 8 y los 13 años y 1,8 L entre los 14 y los 18 años de edad. Cuando se trata de mujeres embarazadas, la ingestión recomendada alcanza los 2,4 L diarios, llegando a los 3 litros diarios si se trata de una mujer joven en periodo de lactancia (tabla IV)¹⁵.

El ejercicio físico ocupa en el niño una parte importante del ocio. El ejercicio tiene como resultado un incremento del trabajo muscular. Las consecuencias de esta actividad sobre el equilibrio hídrico, al igual que sobre el gasto energético, son diferentes en función de

la edad, del sexo, de su estado de forma física, de la duración e intensidad de su actividad física y también del entorno: temperatura exterior, humedad del aire, viento, altitud, actividad en sala o al aire libre¹⁸.

Adultos mayores

Con el paso de los años disminuye el porcentaje de masa muscular en nuestro cuerpo en favor de la masa grasa que aumenta y por lo tanto, disminuye la proporción de agua del organismo, representando tan sólo el 60% en hombres y el 50% en mujeres. En condiciones basales, existen unos requerimientos estándares, que pueden cifrarse en torno a los 30 mL/kg de peso/día, o aproximadamente en 1 mL por cada kilocaloría ingerida.

Las necesidades de líquidos son variables para cada persona, en función de la actividad física o ejercicio que realice, de las condiciones ambientales, del patrón dietético, de los hábitos tóxicos como el consumo de alcohol y de los problemas de salud que padezca. Además, existen una serie de factores que se añaden a estos cambios y que modifican las necesidades de líquidos como son:

- *Edad*: según avanza ésta, se precisan más líquidos, pues los mayores tienen disminuida la percepción de sed y se sacian con una menor ingesta líquida.
- *Temperatura Ambiental*: a medida que ésta se incrementa, se precisarán más líquidos.
- *Función Renal*: en muchos casos aparecen alteraciones de la función renal que pueden requerir un mayor aporte líquido, para conseguir la eliminación de los productos de desecho.
- *Consumo de Fármacos*: existen fármacos que modifican y aumentan las necesidades de agua como los diuréticos, fenitoína, teofilina, broncodilatadores, laxantes,...

Todo ello les hace, especialmente susceptibles y vulnerables frente a la deshidratación, un problema importante y responsable de muchas hospitalizaciones y en algunos casos, coadyuvante en la muerte^{20 21 22}.

Hemos de hacer un llamamiento enérgico para que el agua y los líquidos en general, adquieran el protagonismo y la consideración que merecen, evitando que pasen desapercibidos cuando se aborda la alimentación y nutrición en el colectivo de los mayores²³. En tal sentido, han de erigirse en un nutriente esencial y de primer orden, sin valor calórico-energético alguno, por la ausencia de macronutrientes y con un aporte de micronutrientes escaso, aunque no despreciable de minerales (calcio, magnesio, fósforo, flúor, sodio, potasio y cloro). Los mayores precisan un aporte extraordinario de agua en relación con los adultos, para mantener la función renal (filtración glomerular), excreción de detritus (urea, sodio, etc.), hidratación y equilibrio hidroelectrolítico,

un peristaltismo adecuado que ayude a prevenir el estreñimiento, para mantener una temperatura corporal adecuada, prevenir infecciones, etc.¹⁸.

Requerimientos de agua en los mayores

Como término medio se acepta que las necesidades de líquidos en las personas mayores, se encuentran en torno a 30-35 mL por kg de peso y día, o bien 1-1,5 mL por cada kilocaloría aportada en la dieta, siempre en condiciones estándares de temperatura, actividad física y en situación basal. Esto implica que una persona mayor, con un peso entre 60-70 kg, requerirá unos 2 litros de líquidos al día^{20 24}.

Hay circunstancias que incrementan las necesidades de líquidos del organismo como el estrés, la actividad y el ejercicio físico, el aumento de la temperatura ambiental, la fiebre, las pérdidas de líquidos por vómitos y/o diarreas, la diabetes descompensada, las quemaduras, etc. El colectivo de los mayores es especialmente susceptible a estos efectos. Siempre hemos de asegurar que se cubren las pérdidas por riñón, aparato digestivo, piel o aparato respiratorio²⁵. Como norma general podemos establecer unas recomendaciones, que evitarían cuadros de deshidratación y descompensación ante situaciones extraordinarias como:

- Aumento de Temperatura Ambiental: añadir 300 mL de líquidos por cada grado de temperatura por encima de los 37 °C.
- Problemas Digestivos (vómitos o diarreas): además de asegurarse que se cumple con la ingesta de líquidos mínimos recomendados hay que incrementar la ingesta líquida diaria en 600 mL.
- Problemas de Salud que se acompañen de respiración acelerada, implementar la ingesta líquida diaria en 600 mL¹⁸.

Dicho de otra forma, ante cualquier situación en la que se presuma aumento de las necesidades de líquidos (fiebre, calor, sudoración, diarrea, actividad y ejercicio físico, etc.) se incrementará el consumo de líquidos llegando a una ingesta en torno a los 45 mL/kg de peso y día, o a ingerir 1,5 mL por cada kilocaloría aportada en la dieta, o sea unos 3-4 litros de líquidos al día²⁶.

Uno de los principales problemas que nos encontramos en las personas mayores, es lograr una ingesta líquida adecuada, aun en situaciones de necesidad constatada de líquidos por el organismo. Los mayores presentan alteraciones del mecanismo de la sed, requieren estímulos más intensos para sentir sed, y además, una vez que tienen sensación de sed, la respuesta o cantidad de agua que ingieren es menor (tras una hora de privación de agua, el adulto consumirá unos 10 mL/kg de peso, mientras que los mayores sólo unos 3 mL/kg de peso), es decir, se sacian antes²¹. Las personas mayores, han perdido el gusto por el agua o cualquier líquido rico en ésta (leche, zumos, etc.). Ello se acusa a medida

que aumenta la edad y más en presencia de otros problemas como las enfermedades degenerativas del sistema nervioso (demencia, enfermedad de Parkinson)²⁷ o por la toma de ciertos fármacos como la digoxina y los anticolinérgicos²⁸.

Por otro lado las personas mayores muy frecuentemente tienden a limitar la ingesta de agua y otros líquidos para evitar episodios de incontinencia urinaria, urgencia miccional o nicturia. Otro factor a tener en cuenta y que resulta importante en las personas mayores es la accesibilidad limitada para la ingesta líquida por los problemas de salud que padecen: déficit de la agudeza visual, discapacidad para alimentarse y beber, el uso de sujeciones mecánicas que le impiden moverse, la inmovilidad o la presencia de barreras arquitectónicas¹⁸.

Los desequilibrios del balance hídrico, junto a la menor proporción de agua en el organismo de los mayores, provocan que el margen de pérdida de agua sea muy estrecho. Conviene destacar que, a menudo, las manifestaciones clínicas por pérdidas de líquidos en fases iniciales, son bastante inespecíficas y poco fiables para su detección, especialmente en los mayores con problemas neurológicos y psiquiátricos²⁹. El mecanismo de la sed se despierta con el 1% de las pérdidas de líquido corporal, que es cuando comienza el proceso de deshidratación^{30,31,32}.

La importancia del agua no debe reservarse exclusivamente a las épocas estivales, tiene que alcanzar el mismo protagonismo que cualquier otro nutriente. Sólo así conseguiremos mitigar en gran parte los problemas derivados como consecuencia de la deshidratación y reduciremos las tasas de mortalidad por este fenómeno, en un colectivo tan lábil frente a los mismos, como es el de los mayores²⁰. Evidentemente, no es necesario que toda la ingestión de líquidos se efectúe exclusivamente a expensas de agua de bebida, pudiéndose utilizar otras alternativas, según las apetencias individuales, como la leche, zumos, infusiones, tisanas, caldos, sopas, gelatinas, etc.³³.

Se recomienda que la ingesta de líquidos por parte de la persona mayor se realice gradualmente a lo largo de todo el día, forzando más la mañana y tarde, para evitar los despertares y la incontinencia nocturna. Si despierta por la noche, especialmente en verano, se deberán tomar líquidos. En cada ingesta (desayuno, comida, merienda y cena) se debe tomar un vaso de agua para favorecer la ingestión de sólidos. Evitar beber inmediatamente antes, así como sobrepasar 1,5 vasos durante la comida, pues provoca llenado gástrico y saciedad. Durante los períodos existentes entre las ingestas, tomar al menos de 4-6 vasos de agua fraccionados, como si se tratase de un fármaco prescrito. La ingesta de líquidos (aproximadamente 300-400 mL) al levantarse por la mañana en ayunas, de forma gradual durante 10-15 minutos, produce un efecto peristáltico beneficioso frente al estreñimiento. Además, la absorción del agua produce un efecto diurético de arrastre, que se observa a los 20-30 minutos de la ingesta^{18, 20,31,34}.

En esta revisión y de manera completamente preme-

ditada vamos a obviar las recomendaciones de agua en el deporte. La gran variedad de alternativas a la que nos podemos referir, como puede ser, diferentes grupos de edad y sexo, diferentes deportes, diferente intensidad, entrenamiento o competición, temperatura ambiente o altura, hacen imposible establecer una pauta general sin entrar a detallar cada uno de ellos, lo que representa por sí mismo una monografía. Independiente del deporte que se practique o si se hace de forma ocasional o de forma profesional hay que destacar que una mala hidratación puede llevarnos a fracasar en la prueba correspondiente o incluso poner en peligro nuestra salud^{35,36,37}.

Conclusiones

El interés que, en los últimos años, ha suscitado la nutrición, la salud y por lo tanto la adecuada hidratación de nuestro organismo hace que resulte muy conveniente establecer unas recomendaciones que puedan orientar a la población en general y a los diferentes profesionales sobre un adecuado aporte de líquidos. Esta idea ya se ha desarrollado en otros países: en Estados Unidos se publicó en el 2006 una “Guía de la bebida saludable”³⁴ que complementa otras publicaciones anteriores en el mismo sentido. En España, en el 2006 se publicaron las primeras recomendaciones sobre hidratación y bebida³⁹, a éstas recomendaciones han venido a sumarse otros trabajos, en el mismo sentido, de otros autores, sociedades^{18,31,39} y organizaciones¹⁶.

Aunque el agua es la bebida por excelencia y representa la forma ideal de reponer nuestras pérdidas e hidratarnos hemos de ser conscientes que, desde el principio de los tiempos, hemos buscado otras fuentes de líquidos con capacidad de hidratación⁴⁰. Líquidos con diferentes sabores o que nos proporcionen, además, otros nutrientes o con capacidad estimulante o nos alimenten o simplemente sean agradables al paladar. Ejemplos son la leche, los zumos, las infusiones, las sopas o, incluso, la cerveza o el vino.

Debido a ello han proliferado múltiples bebidas con diferentes características y que sacien, además de nuestra sed, otras necesidades. Así, las infusiones de todo tipo (sedantes, estimulantes, tónicas, etc.), las bebidas refrescantes y las aguas saborizadas. La oferta actual es tan amplia que está claro que se requiere cierto orden y recomendaciones específicas para cada una de ellas en cuanto se refiere a su capacidad de hidratación, aporte energético o de otros nutrientes⁴ y otros efectos sobre el organismo simplemente en lo que se refiere a su capacidad fruitiva. Aunque sea una obviedad, no podemos dejar de recordar que el fin del agua potable, y de la mayoría de las bebidas, es ser utilizadas para satisfacer los requerimientos hídricos de las personas.

En los últimos años hemos asistido a la aparición de la obesidad como un grave problema en el mundo occidental, particularmente en nuestros niños, y no está libre de responsabilidad la alta ingesta de bebidas con



Fig. 1.—Pirámide de la alimentación saludable (SENC 2008).

mayor aporte energético que en muchos casos llega a sustituir al agua como elemento de hidratación. Se ha visto que este aporte calórico proveniente de los líquidos no estimula los mecanismos de regulación del apetito de la misma manera que lo hacen los aportes energéticos que provienen de los sólidos. Lo que puede dar lugar a un importante aporte energético, con origen en bebidas azucaradas, que no implican un adecuado poder saciante, dando lugar a un incremento del riesgo de obesidad^{41,42,43,44}. De hecho el consumo excesivo de azúcar y bebidas con azúcar se ha relacionado en múltiples estudios epidemiológicos con el aumento de peso de la población^{45,46}, la diabetes^{46,47} y la enfermedad cardiovascular^{46,48}, lo que ha llevado a la alerta de diferentes Sociedades científicas como la American Heart Association⁴⁹.

Desgraciadamente existen escasas evidencias que demuestren que la sustitución de bebidas calóricas por agua tenga efectos beneficiosos sobre el peso corporal o la sensibilidad a la insulina⁵⁰, aunque diferentes estudios han demostrado que la sustitución de este tipo de bebidas por agua comporta una disminución en la ingesta calórica total⁵¹. Por ello parece prudente fomentar el consumo de agua de bebida en detrimento de otro tipo de bebidas calóricas de bajo contenido nutricional.

Si bien está claro que hay que racionalizar el uso de estas bebidas calóricas, actualmente no creemos que sea necesario contraindicar su aporte ya que en la mayoría casos tienen otros efectos aunque solo sea para

producir placer bebiéndolas, pero es evidente que debemos limitar su ingesta.

En definitiva, como hemos visto, en el adulto medio ha de mantenerse el equilibrio hidroelectrolítico lo que implica aportar una cantidad de agua o líquidos equivalente, como mínimo a las pérdidas. Se ha establecido que las pérdidas, en un adulto sano, se corresponden a unos 1.050-3.100 mL al día, por lo que hemos de asegurar el aporte de este volumen. En general se establece como una recomendación adecuada en el adulto sano unos 2,2 y 3 litros al día⁴.

A modo de guía para la ingesta de agua la SENC³⁹ ha realizado una Pirámide de Hidratación Saludable (fig. 1) que nos ha parecido especialmente práctica y cómoda, ya que establece la recomendación de una forma sencilla y didáctica. Estableciendo cinco grupos de bebidas a semejanza de los publicados, también, por la SEDCA¹⁸ y anteriormente por otros autores⁴:

Grupo 1. Aguas minerales, aguas de manantial o de grifo de bajo contenido salino.

Grupo 2. Aguas minerales o del grifo con mayor contenido salino. Bebidas refrescantes sin azúcar/azúcares. Té o café sin azúcar.

Grupo 3. Bebidas con cierto contenido calórico y de nutrientes de interés. Zumos de frutas naturales. Zumos de verduras (tomate, gazpacho, ...) y caldos. Zumos comerciales a base de fruta (100%). Leche o productos lácteos bajos en grasa sin azúcar. Leche o productos

lácteos con azúcar, y sustitutos de leche. Cerveza sin alcohol. Bebidas para deportistas. Té o café con azúcar.

Grupo 4. Bebidas refrescantes carbonatadas o no, endulzadas con azúcar o fructosa.

Grupo 5. Bebidas alcohólicas de baja graduación (Bebidas fermentadas). No son útiles para la correcta hidratación pero su consumo moderado ha mostrado beneficiosos en adultos sanos. No se incluyen en la pirámide pero pueden consumirse con moderación.

Referencias

- Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr*. [Online] September 2, 2009. Disponible en: <http://www.nature.com/ejcn/journal/vaop/ncurrent/pdf/ejcn2009111a.pdf>. doi:10.1038/ejcn.2009.111.
- Fernández-Martín JL, Benito Cannata-Andía J. Agua de bebida como elemento de la nutrición. *Barcelona Med Clin* 2008; 131: 656-7.
- Institute of Medicine (U.S.) Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water. DRI. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Washington: The National Academy Press; 2005.
- Popkin B, Armstrong L, Bray G, Caballero B, Frei B, Willen C. A new proposed guidance system for beverage consumption in the United States. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 529-42.
- Neufer PD, Sawka MN, Young AJ, Quigley MD, Latzka WA, Levine L. Hypohydration does not impair skeletal muscle glycogen resynthesis after exercise. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1490-4.
- Martin AD, Daniel MZ, Drinkwater DT, Clarys JP. Adipose tissue density, estimated adipose lipid fraction and whole body adiposity in male cadavers. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 79-83.
- Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM, Garry PJ. Crosssectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol* 1995; 50A: M307-16.
- Boulze D, Montastruc P, Cabanac M. Water intake, pleasure and water temperature in humans. *Physiol Behav* 1983; 30: 97-102.
- Eklblom B, Greenleaf CJ, Greenleaf JE, Hermansen L. Temperature regulation during exercise dehydration in man. *Acta Physiol Scand* 1970; 79: 475-83.
- Montain SJ, Sawka MN, Latzka WA, Valeri CR. Thermal and cardiovascular strain from hypohydration: Influence of exercise intensity. *Int J Sports Med* 1998; 19: 87-91.
- Manz F. Hydration and Disease. *J Am Coll Nutr* 2007; 26 (5): 535S-41S.
- Heird, WC. Nutritional Requirements. Kliegman RM, Jenson Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2004.
- Wong, DL. Balance and Imbalance of Body Fluids. Winkelstein ML, Kline NE Wilson D. Nursing Care of Infants and Children. 7th. Philadelphia: Mosby; 2003.
- Asociación Española de Pediatría. Instituto de Investigación agua y salud. El agua mineral natural en la infancia. Madrid: ANABE; 2009.
- FNB-Food and Nutrition Board. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
- Observatorio Hidratación y Salud. Guía de Hidratación y Salud. Observatorio Hidratación y Salud. 2007. URL disponible en: www.hidratacionysalud.es.
- Fulgoni VL 3rd. Limitations of data on fluid intake. *Am Coll Nutr* 2007; 26 (Suppl. 5): 588S-91S.
- Martínez Álvarez JR, Villarino Marín AL, Polanco Allué I, Iglesias Rosado C, Gil Gregorio P, Ramos Cordero P et al. Recomendaciones de bebida e hidratación para la población española. *Nutr Clín Diet Hosp* 2008; 28: 3-19.
- Ramos Cordero P, Nieto López-Guerrero J. La nutrición en el anciano. Requerimientos hídricos. Abordaje de la Malnutrición Calórica Proteica en Ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005; 40 (Suppl. 2): 8-12.
- Ramos Cordero P, Nieto López-Guerrero J, Serrano Garijo P. Requerimientos hídricos en diferentes edades y en situaciones especiales: Requerimientos hídricos de los ancianos. Libro Blanco de la Hidratación. Madrid: Ediciones CINCA; 2006; pp. 92-102.
- Ramos Cordero P, López Rocha A. Principales grupos de alimentos. Requerimientos dietéticos. Primitivo Ramos Cordero: Alimentación y Nutrición en Residencias de Ancianos. Madrid: IM&C; 2007; pp. 85-112.
- Escudero Álvarez E, Serrano Garijo P. Deshidratación. Carmen Gómez Candela y José Manuel Reuss Fernández. Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos. Madrid: s.n.; 2004; pp. 261-269.
- Dalal S, Del Fabbro E, Bruera E. Is there a role for hydration at the end of life? *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 72-8.
- Guillén Sans, R. Agua y bebidas no alcohólicas. Guías Alimentarias para la Población Española. Madrid: IM&C S.A.; 2001; pp. 147-158.
- Kolasa KM, Lackey CJ, Weismiller DG. How primary care providers might review evidence on hydration. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 570S-74S.
- Russel RM, Rasmussen J, Lichtenstein AH. Modified food guide pyramid for people over seventy years of age. *J Nutr* 1999; 129: 751-3.
- Manz F. Hydration and Disease. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 535S-41S.
- Reus Fernández JM, Campos Dompiedo JR, Ramos Cordero P, Martínez de la Mata SR. ¿Residencias? 100 Preguntas más frecuentes. Madrid: Edimsa; 2004.
- Suhr JA, Hall J, Patterson SM, Niinisto RT. The relation of hydration status to cognitive performance in healthy older adults. *Int J Psychophysiol* 2004; 53: 121-5.
- Larry Kenne W. Agua de la dieta y requerimientos de sodio para adultos activos. Sports Science Exchange. 2004; 17.
- Arbones G, Carvajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M et al. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo "Salud Pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutr Hosp* 2003; 18: 109-137.
- Candel Navarro B, Navarro Olivera F.J. Protocolo de hidratación oral en el anciano institucionalizado. Edimsa; 2006; pp. 5-18.
- Gómez Candela C, Cos Blanco AI. Nuevos Alimentos para Ancianos. Manual de práctica Clínica de Nutrición en Geriatria. Madrid: Yus&Us S.A., 2003; pp. 37-47.
- Miján de la Torre A, Pérez García A y Martín de la Torre E. Necesidades de Agua y Electrolitos. Guías Alimentarias para la Población Española. Madrid: IM&C S.A.; 2001; pp. 289-296.
- Maughan RJ, Shirreffs SM, Watson P. Exercise, Heat, Hydration and the Brain. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 604S-12S.
- Murray B. Hydration and Physical Performance. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 542S-48S.
- Montain SJ. Hydration recommendations for sport 2008. *Curr Sports Med Rep* 2008; 7: 187-92.
- Martínez-Álvarez JR, Iglesias-Rosado C. El libro blanco de la hidratación: Madrid: Cinca; 2006.
- Serra Majel LI, Aranceta J. Recomendaciones para una hidratación saludable. *Revista Española de nutrición comunitaria* 2008; 14 (2): 114-116.
- Deveau M. Contribution of drinking water to dietary requirements of essential metals. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73: 235-41.
- Raben A, Tagliabue A, Christensen NJ, Madsen J, Holst JJ, Astrup A. Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 544-51.

42. Mattes RD. Dietary compensation by humans for supplemental energy provided as ethanol or carbohydrate in fluids. *Physiol Behav* 1996; 59: 179-87.
43. Di Meglio DP, Mattes RD. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 794-800.
44. Brownell KD, Farley T, Willett WC, Popkin BM, Chaloupka FJ, Thompson JW, et al. The Public Health and Economic Benefits of Taxing Sugar-Sweetened Beverages. *N Engl J Med* 2009; 361: 1599-1605.
45. Forshee RA, Anderson PA, Storey ML. Sugar-sweetened beverages and body mass index in children and adolescents: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1662-167.
46. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence. *Physiol Behav* 2010; 100: 47-54. [Epub 2010 Feb 6].
47. Montonen J, Jarvinen R, Knekt P, Heliovaara M, Reunanen A. Consumption of sweetened beverages and intakes of fructose and glucose predict type 2 diabetes occurrence. *J Nutr* 2007; 137: 1447-1454.
48. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, Jacobs DR, Jr, Popkin BM. Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr*. 2010. [Epub ahead of print]
49. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011-1020.
50. Muckelbauer R, Libuda L, Clausen K, Toschke AM, Reinehr T, Kersting M. Promotion and provision of drinking water in schools for overweight prevention: randomized, controlled cluster trial. *Pediatrics* 2009; 123: e661-7.
51. Dennis EA, Flack KD, Davy BM. Beverage consumption and adult weight management: A review. *Eat Behav* 2009; 10: 237-46.

Revisión

Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial

M.^a Muñoz García, C. Pérez Menéndez-Conde y T. Bermejo Vicedo

Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen

Los micronutrientes se definen como compuestos necesarios para un adecuado estado fisiológico del organismo que pueden ser administrados vía oral en la dieta diaria, enteral o parenteral. El término micronutriente engloba las vitaminas y los oligoelementos, también llamados elementos traza.

Las vitaminas no pueden ser sintetizadas por el organismo y se dividen en dos grupos: vitaminas hidrosolubles (grupo vitamina B, C, ácido fólico y biotina) y vitaminas liposolubles (A, D, E y K). Los oligoelementos se encuentran en pequeñas cantidades en el cuerpo humano, se consideran esenciales el cobre, cobalto, cromo, hierro, yodo, manganeso, molibdeno, níquel, selenio y zinc.

La importancia del papel de los micronutrientes en los pacientes críticos es un hecho constatado, al igual que su influencia en la respuesta inmune en el cáncer, quemados, sepsis y politraumatizados está ampliamente evidenciada.

Es importante establecer los requerimientos y necesidades de micronutrientes en cada individuo para que el aporte de los mismos sea adecuado. No obstante, existe poca evidencia sobre el aporte necesario para conseguir un adecuado funcionamiento fisiológico en las distintas patologías, por lo que se hace necesario desarrollar estudios que aclaren esta situación.

El objetivo de esta revisión es actualizar el estado del conocimiento de la suplementación de micronutrientes en patologías como el cáncer, la enfermedad coronaria y cardiovascular, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, fibrosis quística, enfermedad hepática, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, paciente quirúrgico, grandes quemados, pancreatitis, politraumatizados, sepsis y VIH, en pacientes adultos.

Tras los resultados de la búsqueda bibliográfica detallamos el estado actual del conocimiento relativo al aporte de micronutrientes en nutrición artificial en las patologías anteriormente mencionadas.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:37-47)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4941

Palabras clave: *Micronutrientes. Vitaminas. Elementos traza. Nutrición.*

Correspondencia: María Muñoz García.
Servicio de Farmacia.
Hospital Ramón y Cajal.
E-mail: mmunozg.hrc@salud.madrid.org

Recibido: 10-VIII-2010.
Aceptado: 2-X-2010.

ADVANCES IN THE KNOWLEDGE OF THE USE OF MICRONUTRIENTS IN ARTIFICIAL NUTRITION

Abstract

Micronutrients are defined as those compounds necessary for the adequate physiological status of the organism and that may be administered through the daily diet either enteral or parenteral. The term micronutrient encompasses the vitamins and oligoelements, also termed trace elements.

Vitamins cannot be synthesized by the organism and are categorized in two groups: water-soluble vitamins (the vitamin B group, C, folic acid, and biotin) and lipid-soluble vitamins (A, D, E, and K). Oligoelements are found in small amounts in the human body, and copper, cobalt, chrome, iron, iodine, manganese, molybdenum, nickel, selenium, and zinc are considered to be essential.

The important role of micronutrients in critically-ill patients has been demonstrated, and their influence on the immune system, cancer, burnt, septic, and poly-traumatized patients has extensively been put in evidence.

It is important to establish the micronutrients demands for each individual in order to achieve an adequate intake. However, there is little evidence on the necessary intake to achieve proper physiological functioning under different pathologies; therefore, studies bringing light to this situation are needed.

The aim of this review is to update the current state of knowledge on micronutrients supplementation in the adult population with pathologies such as cancer, coronary and cardiovascular disease, bowel inflammatory disease, short-bowel syndrome, cystic fibrosis, liver disease, renal failure, respiratory failure, the surgical patient, big-burnt patient, pancreatitis, poly-traumatized patients, sepsis and HIV.

After the bibliographical search, we describe the current state of knowledge regarding micronutrients intake in artificial nutrition under the above-mentioned pathologies.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:37-47)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4941

Key words: *Micronutrients. Vitaminas. Trace elements. Nutrition.*

Abreviaturas

AMA: American Medical Association.

ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.

FDA: Food and Drug Administration.

IR: Insuficiencia renal.

NAG: National Advisory Group.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral α .

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

Introducción

Los micronutrientes son compuestos necesarios para un adecuado estado fisiológico del organismo que pueden ser administrados vía oral en la dieta diaria, enteral o parenteral¹. El término micronutriente engloba las vitaminas y los oligoelementos, también llamados elementos traza².

Las vitaminas son compuestos orgánicos que no pueden ser sintetizados por el organismo y son necesarios para el metabolismo³. Se dividen en dos grupos: vitaminas hidrosolubles (grupo vitamina B, C, ácido fólico, nicotinamida, ácido pantoténico y biotina) y vitaminas liposolubles (A, D, E, y K). Los oligoelementos son metales que se encuentran en pequeñas cantidades en el cuerpo humano e intervienen en la estructura general de los organismos biológicos donde desempeñan un cometido específico a nivel físico-químico⁴. Se consideran esenciales el cobre, cobalto, cromo, hierro, manganeso, molibdeno, níquel, selenio, yodo y zinc¹. El aporte de

vitaminas y oligoelementos de nutrición parenteral que recomiendan las guías clínicas de AMA, ASPEN y FDA se detallan en la tabla I^{5,6}.

La importancia del papel de los micronutrientes en los pacientes críticos es un hecho constatado⁷⁻¹⁰, al igual que su influencia en la respuesta inmune en el cáncer, quemados, sepsis y politraumatizados está ampliamente evidenciada¹¹⁻¹⁴.

Los micronutrientes se encuentran en cantidades adecuadas en el organismo, sin embargo, en situaciones patológicas pueden verse alteradas sus necesidades generándose deficiencias cuyas consecuencias clínicas son diferentes para cada uno de ellos^{15,16}; estos déficits pueden originar, o agravar, una situación patológica, la cual sólo podrá ser corregida por un aporte apropiado⁴.

Es importante establecer los requerimientos y necesidades de micronutrientes en cada individuo para que el aporte de los mismos sea adecuado⁴. No obstante, existe poca evidencia sobre el aporte necesario para conseguir un adecuado funcionamiento fisiológico en las distintas patologías, por lo que se hace necesario desarrollar estudios que aclaren esta situación¹⁵.

Por otra parte, la correcta monitorización de los niveles plasmáticos de micronutrientes se dificulta por su elevado coste, falta de tecnología, y escasez de marcadores que reflejen su situación en el organismo¹.

El objetivo de esta revisión es actualizar el estado del conocimiento de la suplementación de micronutrientes en patologías como el cáncer, la enfermedad coronaria y cardiovascular, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, fibrosis quística, enfermedad hepática, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, paciente quirúrgico, grandes quemados, pancreatitis, politraumatizados, sepsis y VIH, en pacientes adultos.

Tabla I
Requerimientos de vitaminas y oligoelementos en nutrición parenteral

	Vitaminas/oligoelementos	AMA/NAG	FDA/ASPEN*
<i>Vitaminas Liposolubles</i>	A (retinol)	3.300 UI	3.300 UI
	D (ergocalciferol)	200 UI	200 UI
	E (alfa tocoferol)	10 mg	10 mg
	K (filoquinona)	100 μ g	150 μ g
<i>Vitaminas Hidrosolubles</i>	B1 (tiamina)	3 mg	6 mg
	B2 (riboflavina)	3,6 mg	3,6 mg
	B6 (piridoxina)	4 mg	6 mg
	B12 (cianocobalamina)	5 μ g	5 μ g
	C (ácido ascórbico)	100 mg	200 mg
	Ácido fólico	400 μ g	600 μ g
	Nicotinamida	40 mg	40 mg
	Ácido pantoténico	15 mg	15 mg
	Biotina	60 μ g	60 μ g
<i>Oligoelementos</i>	Cobre	0,5-1,5 mg	0,3-0,5 mg*
	Cromo	10-15 μ g	
	Manganeso	150-800	60-100 μ g*
	Selenio		20-60 μ g*
	Zinc	2,5-5 mg	

Cáncer

En el paciente oncológico con frecuencia se produce desnutrición grave y caquexia¹⁷, siendo sus causas complejas, y estando relacionadas con el tumor, las características del paciente y su tratamiento^{18,19}. La eficacia de éste puede estar condicionada en parte por el estado nutricional, lo cual conlleva el aporte nutricional, enteral o parenteral, requiriéndose en éste último caso un aporte adicional de electrolitos, elementos traza y vitaminas. Gimble recomienda la suplementación de vitamina K (≥ 10 mg/día), vitamina B1 y B6 (> 100 mg/día), selenio ($120 \mu\text{g/día}$) y zinc ($15-20$ mg/día)²⁰.

El elevado grado de estrés inflamatorio de estos pacientes requiere la suplementación de altos niveles de vitaminas antioxidantes (A, C y E) a fin de mejorar su situación clínica, reducir la prevalencia y severidad de los efectos adversos de la quimioterapia, y revertir la pérdida de peso^{11,20-24}. Algunos autores indican que niveles plasmáticos elevados de selenio, vitamina E, vitamina C y beta-caroteno se han relacionado con un disminución de la mortalidad por cáncer^{25,26}.

No obstante, indican que altas dosis de suplementos de beta-caroteno ($> 600 \mu\text{cg}$) y retinol ($> 1.200 \mu\text{cg}$) durante largos periodos de tiempo pueden producir mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón²⁷.

Enfermedad coronaria y cardiovascular

Los pacientes con fallo cardíaco presentan requerimientos nutricionales diferentes a individuos sanos²⁸⁻³⁰ y el déficit específico de alguno de ellos puede causar o agravar esta situación clínica. Estudios experimentales^{31,32} en pacientes con insuficiencia cardíaca, han mostrado la importancia de la nutrición, y algunos autores han indicado que los desequilibrios en la homeostasis del calcio, magnesio, zinc, selenio, y de las vitaminas B1, B12 y D, pueden tener una implicación importante en el desarrollo de la enfermedad³³⁻³⁶.

También la tiamina, riboflavina y piridoxina son importantes para la producción de energía miocárdica, homeostasis de calcio y reducción de estrés oxidativo²⁹. Algunos autores indican en pacientes con fallo cardíaco²⁹ un déficit de tiamina (13-93%), de riboflavina (27%) y piridoxina (19-38%), recomendándose la suplementación de complejos de vitamina B en estos pacientes^{29,37}.

Por otra parte, bajos niveles séricos de zinc se han correlacionado con un aumento de hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo II e hiperlipidemia^{33,35}. Asimismo, la ingesta elevada de magnesio ($> 500-1.000$ mg/día) puede disminuir la hipertensión arterial, y ser eficaz en el infarto agudo de miocardio y la arteroesclerosis³³. Houston recomienda, para prevenir la aparición y el desarrollo de hipertensión arterial, la administración adicional de vitaminas y oligoelementos (tabla II)³³.

Por último, el estrés oxidativo juega un papel importante en el inicio y el mantenimiento de la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y sus complica-

Tabla II

Suplementación recomendada por Houston et al para prevenir aparición y desarrollo de hipertensión arterial³³

Vitaminas/oligoelementos	Cantidad recomendada
Vitamina C	500-1.000 mg/día
Vitamina E	400-800 UI
Vitamina B6	100-200 mg/día
Magnesio	1.000 mg/día
Zinc	15-30 mg/día

ciones³³. Para algunos autores, antioxidantes como las vitaminas E y C, beta-caroteno, selenio y zinc^{29,35,38}, pueden actuar disminuyendo el riesgo cardiovascular, aunque la evidencia es limitada^{29,33}.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La malnutrición es una característica común de las enfermedades inflamatorias intestinales³⁹, siendo frecuente el déficit de vitaminas B12, A, D, E y K por esteatorrea, resección ileal o lesiones extensas a nivel intestinal^{39,40,41,42}. Las hemorragias digestivas contribuyen a pérdidas de hierro, y a través de las diarreas y fístulas se produce pérdida de electrolitos y oligoelementos (cobre, magnesio, selenio y zinc)³⁹.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico de estas patologías puede potenciar el déficit de micronutrientes y electrolitos; Así, los glucocorticoides pueden estimular la eliminación urinaria de magnesio; y la sulfasalazina y metotrexato pueden disminuir la absorción de folatos. Igualmente se sabe que los antibióticos pueden disminuir la síntesis intestinal de vitamina K, y que la colestiramina, al unirse a lípidos y vitaminas liposolubles en el lumen intestinal, disminuye su absorción.

En la nutrición parenteral se recomienda suministrar las dosis estándar recomendadas de vitaminas y elementos traza, y un aporte extra de tiamina ($100 \text{ mg} \times 3$ días)¹, junto a suplementos semanales de vitamina K. Los pacientes con fístula, ileostomía o diarrea profusa ven incrementadas sus necesidades de zinc, siendo insuficiente el aporte de los preparados de oligoelementos disponibles en el mercado⁴³.

Estudios recientes han demostrado que en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales existe correlación entre el nivel de algunos antioxidantes como el selenio, la vitamina C y E y la mejoría clínica, así como la reducción en los niveles séricos de TNF- α , y disminución en las dosis de corticoides hasta el 65%⁴⁴⁻⁴⁷.

Síndrome de intestino corto

En el síndrome de intestino corto se produce una reducción de la superficie absorptiva intestinal efectiva, desencadenándose un cuadro clínico de graves cambios metabólicos y nutricionales, que incluye alteracio-

nes electrolíticas, déficit de hierro, magnesio y zinc; vitamina B12 y vitaminas liposolubles. El tipo y grado de los micronutrientes afectados depende del tiempo de evolución de la enfermedad, del área de intestino afectada, de la resección de la válvula ileocecal, del grado de enfermedad del tracto intestinal remanente, así como de su capacidad de adaptación^{48,49}. Es importante destacar que un 90% de la digestión y absorción de macro y micronutrientes tiene lugar en los primeros 100-150 cm de yeyuno y que en el íleon ocurre la absorción de grasas, vitaminas liposolubles, y vitamina B12 unida al factor intrínseco secretado en el estómago en su parte terminal^{44,50}.

En esta situación clínica, la suplementación de micronutrientes debe realizarse de manera individualizada⁵¹. Según Sundaram et al deben suplementarse las vitaminas liposolubles e hidrosolubles, y aportar 50.000 UI de vitamina D para normalizar sus niveles⁵¹. Respecto a las vitaminas hidrosolubles, la vitamina B12 debe ser aportada en pacientes con una resección ileal mayor de 60 cm, recomendándose además de una suplementación diaria de B12, administrar mensualmente un total de 1.000 µg. Los niveles plasmáticos del resto de vitaminas hidrosolubles pueden mantenerse con la administración de algún complejo multivitamínico.

Igualmente, en estos pacientes se producen pérdidas de zinc a través de las deposiciones, fístulas y aspirado nasogástrico, siendo necesaria su administración intravenosa para mantener un balance adecuado, si aquellas son elevadas; si éstas son leves, su suplementación en un complejo multivitamínico puede resultar suficiente⁵¹. Además, han de suplementarse el hierro y el selenio.

En caso de esteatorrea, la suplementación de magnesio puede prevenir la formación de piedras de oxalato cálcico en el riñón⁵¹.

Por último, indicar que en los pacientes con síndrome de sobrecrecimiento bacteriano aparecen alteraciones específicas en la digestión y absorción intestinal de micronutrientes. La flora desconjuga los ácidos biliares, produciendo malabsorción de la grasa, y como consecuencia un déficit de vitaminas liposolubles A, D y E⁵², pero no de la vitamina K pues es sintetizada por las bacterias intestinales. Además, se produce malabsorción de vitamina B12 y anemia megaloblástica por aumento del catabolismo por acción bacteriana. Los niveles del ácido fólico aumentarán o permanecerán en los valores normales, pues las bacterias son capaces de sintetizarlo^{52,53}.

Fibrosis quística

La fibrosis quística es un trastorno genético multisistémico, produciéndose insuficiencia pancreática en el 90% de los pacientes, que consecuentemente ocasiona malabsorción de grasa, y el riesgo de sufrir un déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E y K)⁵⁴⁻⁵⁸. Por otro lado, el aumento del estrés oxidativo conlleva un incremento de requerimientos vitamínicos⁵⁷. El Consenso Europeo de Nutrición recomienda que en caso de insuficiencia pancreática exocrina se suplementen las vita-

minas liposolubles, ajustando su aporte en función de los niveles plasmáticos, los cuales deberán determinarse al menos una vez al año, cuando se produzcan cambios en la malabsorción, o se modifique el aporte de suplementos vitamínicos⁵⁹ (tabla III).

Estos pacientes frecuentemente desarrollan osteoporosis, osteopenia e infecciones. Holick y Aris et al recomiendan mantener en el rango normal los niveles séricos de 25-OH-Vitamina D^{60,61}. Además, los antibióticos producen una destrucción de la flora intestinal, disminuyéndose la síntesis intrínseca de vitamina K, hecho que sumado a las afectaciones intestinales hace necesaria su suplementación regular, fundamentalmente en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina no controlada, hemoptisis, antibioterapia prolongada, hepatopatía severa, o con amplia resección de colon^{62,63}.

En cuanto al zinc, se recomienda su suplementación en caso de déficit e insuficiencia pancreática exocrina no controlada con niveles séricos normales, y si se asocia con déficit de vitamina A⁵⁷.

La excreción renal de magnesio se incrementa en los pacientes con deterioro de función renal debido al tratamiento con aminoglucósidos, y por ello se recomienda valorar su suplementación⁵⁹.

Por último, con frecuencia existe déficit de hierro debido tanto a una baja ingesta, como a infecciones crónicas y sangrado intestinal o pulmonar, y por la administración de enzimas pancreáticas que pueden interferir en su absorción. No obstante, el hierro es un sustrato esencial para el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*, y por tanto, no se recomienda su suplementación de forma rutinaria, debiéndose administrar preparados férricos según hemograma y niveles plasmáticos de hierro, ferritina y transferrina⁶⁴.

Enfermedad hepática

En el hígado se acumulan micronutrientes como vitamina A, E y hierro^{65,66}, y por ello, en los pacientes con insuficiencia hepática se produce un déficit de los mismos debido a reducción de la ingesta, así como del transporte intestinal y de las reservas hepáticas⁶⁷⁻⁷⁰.

La alteración de las vitaminas liposolubles es especialmente importante en los pacientes con esteatorrea o colestasis^{67,71-75}.

Por otra parte, en los paciente alcohólicos los niveles de las vitaminas hidrosolubles son bajos por el efecto del etanol sobre su metabolismo^{70,76}, produciéndose déficit de piridoxina, retinol, cobalamina, ácido fólico y niacina^{67,77}. De hecho, en el enolismo crónico puede desarrollarse encefalopatía de Wernicke⁷³.

También se ha demostrado una relación directa entre el estrés oxidativo y la gravedad de la enfermedad hepática, siendo necesario el aporte de micronutrientes con función antioxidante⁷⁸⁻⁸⁰, estando aumentadas las necesidades de vitamina E y C⁸¹.

Algunos autores han descrito déficit frecuentes de distintos oligoelementos frecuentemente, así se ha visto

Tabla III
Suplementación adicional de vitaminas en pacientes con fibrosis quística⁶²

Vitaminas	Grupos de edad	Dosis inicial	Control
A	0-12 meses	510 µg (1.500 UI)	Niveles séricos (Retinol)
	1-3 años	1.700 µg (5.000 UI)	
	4-8 años	1.700-3.400 µg (5.000-10.000 UI)	
	> 8 años	3.400 µg (10.000 UI)	
	Adultos	3.400 µg (10.000 UI)	
D	0-12 meses	10 µg (400 UI)	Niveles séricos (25-OH-D)
	1-3 años	10-20 µg (400-800 UI)	
	4-8 años	10-20 µg (400-800 UI)	
	> 8 años	10-20 µg (400-800 UI)	
	Adultos	10-20 µg (400-800 UI)	
E	0-12 meses	40-50 mg (40-50 UI)	Niveles séricos (Alfa-tocoferol)
	1-3 años	80-150 mg (80-150 UI)	
	4-8 años	100-200 mg (100-200 UI)	
	> 8 años	200-400 mg (200-400 UI)	
	Adultos	200-400 mg (200-400 UI)	
K	0-12 meses	0,3-0,5 mg	Clínica Tiempo de Protrombina PIVKA-II
	1-3 años	0,3-0,5 mg	
	4-8 años	0,3-0,5 mg	
	> 8 años	0,3-0,5 mg	
	Adultos	2,5-5 mg/semana*	
Otras	Según ingesta**		

*Puede requerirse una suplementación adicional durante tratamiento con antibiótico.

**El resto de vitaminas no son necesarias si la ingesta del paciente es normal⁵⁷.

Modificada de: Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14 (6): 574-81.

déficit de magnesio en pacientes alcohólicos, y con afectación hepática severa por el uso de diuréticos⁷³.

Asimismo, existe un riesgo de déficit de hierro en pacientes con hepatopatía aguda con hemorragias. Igualmente el déficit de zinc y selenio es frecuente en el hepatópata agudo y en aquellos con descompensación de hepatopatía crónica^{73,78,82}; relacionándose ambos con la patogénesis de ésta enfermedad. Niveles bajos de zinc podrían precipitar la aparición de encefalopatía hepática, recomendándose su suplementación al doble de la dosis diaria recomendada (10 mg/día)⁷³.

Por último, se recomienda la restricción de oligoelementos que se excretan por vía biliar (cobre y manganeso), se han descrito depósitos de manganeso en los ganglios de la base del SNC^{1,43} y de cobre en el hígado⁶⁷, por acumulación de estos minerales.

Algunos autores señalan que el retinol presenta propiedades antineoplásicas⁸³, asociándose su déficit a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer hepático^{84,85}.

Insuficiencia renal

Las necesidades de micronutrientes de pacientes con insuficiencia renal (IR) dependen de su situación nutricional y el grado de IR⁸⁶⁻⁸⁹.

En pacientes con IR aguda debe monitorizarse la vitamina A, a fin de detectar signos de intoxicación, por la posibilidad de su acumulación en el organismo.

Del mismo modo, se ha recomendado que el aporte de vitamina C no exceda los 50 mg/día, pues una suplementación inadecuada puede originar una oxalosis secundaria⁸⁷. Sin embargo, en pacientes críticos puede ser necesaria una dosis de 100 mg/día⁸⁷.

En la IR crónica los requerimientos de vitaminas y oligoelementos dependerán si el paciente está dializado⁸⁷. Así, en pacientes en pre-dialísis, se recomienda el aporte de vitamina B6 (5 mg/ día), ácido fólico (0,25 mg/día) y vitamina C (30-50 mg/día)⁸⁶. Además, el hierro debe ser aportado en aquellos pacientes en tratamiento con eritropoyetina^{1,90}. En estos pacientes, la administración de nutrición parenteral durante un periodo superior a 2 semanas, puede producir acumulación de vitamina A y de elementos traza⁸⁷.

Cuando el paciente comienza a dializarse se producen profundos efectos sobre el metabolismo y los balances de micronutrientes^{91,92} por pérdidas de vitaminas (sobre todo hidrosolubles), recomendándose su suplementación⁹³. Igualmente, la vitamina D debe suplementarse en función de los niveles de calcio, fósforo y hormona paratiroidea.

Por último, indicar que aunque en hemodiálisis la pérdida de oligoelementos es mínima, estudios recientes muestran que en tratamiento prolongado deberían administrarse suplementos de zinc (15 µg/día) y selenio (50-70 mg/día)^{87,93,94}.

En la tabla IV se recogen las dosis de vitaminas y oligoelementos en este grupo de pacientes.

Tabla IV
Suplementación adicional de vitaminas
en pacientes con IR

	Vitaminas	Oligoelementos
Insuficiencia Renal. Predialisis ^{87,88,89}	Piridoxina (5 mg/día) Vitamina C (30-50 mg/día) Ácido fólico (0,25 mg/día)	Hierro*
Insuficiencia Renal. Hemodialisis ^{87,88,89}	Piridoxina (10 mg/día) Vitamina C (30-60 mg/día) Ácido fólico (1 mg/día)	Zinc (15 mg/día) Selenio (50-70 µg/día) Hierro*
Insuficiencia Renal. Diálisis peritoneal ^{87,88,89}	Piridoxina (10 mg/día) Vitamina C (100 mg/día) Ácido fólico (1 mg/día)	Hierro*

*En pacientes en tratamiento con IR^{87,88,89}.

Insuficiencia respiratoria

En los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica es fundamental el aporte de ciertos micronutrientes.

La vitamina A y la vitamina D son esenciales para preservar la integridad del epitelio pulmonar; también se sabe que poseen propiedades antiinflamatorias^{95,96}. Bialsaki y Nohr indican que el déficit de vitamina A provoca una pérdida de células ciliadas, necrosis de la mucosa bronquial, incremento de la secreción de las células mucosas, y un aumento de la incidencia de infecciones del tracto respiratorio⁹⁷. Asimismo, otros autores han indicado que el déficit de vitamina D se ha asociado a un aumento de las enfermedades del tracto respiratorio y de tuberculosis, disminución del volumen espiratorio en el asma y enfermedades de carácter obstructivo⁹⁶.

López et al indican que es fundamental el aporte de magnesio⁹⁸, pues su déficit produce una importante disminución de la capacidad de la musculatura respiratoria y favorece la hiperreactividad bronquial⁹⁸.

Por otro lado, el papel de los micronutrientes antioxidantes en la mejoría clínica y funcional ha sido descrito por distintos autores. Así, un aporte bajo de selenio, beta-carotenos y vitaminas E y C, puede reducir las defensas naturales del organismo e incrementar la inflamación de las vías aéreas⁹⁸⁻⁹⁹, y por ello el aporte de selenio (100-200 µg/d) se ha asociado a una mejoría de la función respiratoria, sobre todo en pacientes fumadores¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Gazdík et al indican que la suplementación de 200 µg/d de selenio en pacientes asmáticos, produce una disminución estadísticamente significativa en el consumo de corticoides¹⁰².

Paciente quirúrgico

Según algunos autores, el estrés quirúrgico puede hacer necesaria la suplementación de ácido ascórbico, alfa tocoferol y de elementos traza^{103,104}, asociándose también niveles bajos preoperatorios de vitamina A

(< 0,77 µmol/L) con un incremento de la infección postoperatoria y de mortalidad¹⁰⁵.

En la actualidad, se desconoce si la suplementación de micronutrientes durante un periodo corto de tiempo podría restablecer los niveles de antioxidantes plasmáticos tras la cirugía¹⁰³. Algunos autores indican que los antioxidantes podrían producir una mejora del metabolismo y de la función ventricular tras la cirugía cardíaca. Igualmente establecen que los pacientes sometidos a cirugía mayor podrían beneficiarse del aporte de selenio, incluso antes de una intervención quirúrgica, al actuar a nivel del estrés oxidativo¹⁰⁶.

La ESPEN recomienda en estos pacientes quirúrgicos en tratamiento con nutrición parenteral, suplementar los micronutrientes a las dosis diarias recomendadas¹⁰³; la suplementación de vitaminas resulta innecesaria si el paciente se encuentra en tratamiento concomitante de nutrición enteral, oral o parenteral¹⁰³.

Grandes quemados

Existen pocos datos sobre las necesidades vitamínicas y de oligoelementos en estos pacientes¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. La gran pérdida tisular, la disminución de la absorción gastrointestinal, el incremento de las pérdidas urinarias, las alteraciones en la distribución, y un elevado grado de catabolismo, hacen que se encuentren incrementadas las necesidades vitamínicas y de oligoelementos¹⁰⁹. Las guías clínicas¹¹⁰ recomiendan administrar, además de los requerimientos diarios establecidos, dosis adicionales de determinados micronutrientes.

Se recomienda aumentar el aporte de vitamina C (1.000 mg/día) ya que favorece el proceso de cicatrización, y de vitamina A (10.000 UI/día) por su efecto inmunológico y protector de piel y mucosas. Asimismo, es necesaria la suplementación de vitamina D debido al alto riesgo de fracturas de este grupo de pacientes, aunque todavía no se han establecido los requerimientos exactos diarios¹¹¹.

Es adecuado suplementar el zinc a dosis de 220 mg/día¹¹¹, pues está implicado en la síntesis de proteínas y la regeneración tisular¹¹². Por otro lado, Chan et al indican que en la semana de post-agresión, hay elevadas pérdidas exudativas de cobre, siendo necesario incrementar sus requerimientos (4,5 µg/día de sulfato de cobre)¹¹¹.

El incremento de la producción de especies de oxígeno reactivas en esta situación clínica requiere la administración de sustancias antioxidantes (ácido ascórbico, glutatión, carotenos, vitamina A y E) que han demostrado reducir la mortalidad, protegiendo la circulación microvascular, disminuyendo la peroxidación lipídica tisular^{111,113}.

Pancreatitis

La pancreatitis puede producir una alteración tanto en la digestión como en la absorción de nutrientes, a

corto o a largo plazo^{114,115}. Aunque se ha demostrado que los pacientes con pancreatitis aguda severa o crónica presentan déficits en las concentraciones plasmáticas y tisulares de algunos micronutrientes, no existe consenso sobre las dosis a suplementar¹¹⁶.

Se produce un déficit de vitaminas liposolubles, como resultado de la esteatorrea¹¹⁶; sin embargo, dada la controversia existente, la ESPEN no recomienda generalizar la suplementación de estos micronutrientes por encima de la dosis diaria recomendada¹¹⁶.

Ioannidis y McClave et al indican que antioxidantes como selenio, vitamina A, vitamina C y vitamina E disminuyen la inflamación pancreática y el dolor, y previenen la aparición de exacerbaciones^{114,117}. Recientemente en un estudio doble ciego en pacientes con pancreatitis crónica se administraron suplementos diarios de 600 µg de selenio, 9.000 UI de beta-caroteno, 540 mg de vitamina C, 270 UI de vitamina E y 2.000 mg de metionina; el dolor se redujo de manera significativa, así como los marcadores de estrés oxidativo, normalizándose las concentraciones plasmáticas de antioxidantes¹¹⁸. Sin embargo, estos datos son controvertidos, ya que otros autores no han demostrado tal asociación, y por ello es necesario realizar más estudios¹¹⁹.

Politraumatizados

Aunque el politraumatismo tiene lugar muchas veces en sujetos sanos, los cambios metabólicos desencadenados por la agresión traumática sitúan a estos pacientes en riesgo nutricional¹²⁰, en la fase aguda del traumatismo pueden verse afectados las vitaminas y los elementos traza¹²¹.

Según Berger y Shenkin la suplementación vitamínica, reduce el riesgo de presentar un fallo multiorgánico, recomendándose su administración inmediata¹²², principalmente de vitaminas hidrosolubles. Además, elementos traza, como el cobre, el selenio y el zinc, también son esenciales en la fase anabólica post-traumatismo. Klein et al aconsejan en pacientes con nutrición parenteral, reducir el aporte de manganeso a 30-60 µg/día¹²³.

Sepsis

El estado séptico puede desarrollarse tras cirugía, neumonía, infección de tejidos blandos malignos, enfermedad vascular periférica u otros eventos^{124,125}. Aunque la corrección del foco séptico, la antibioterapia y las medidas de soporte hemodinámico y ventilatorio constituyen la base del tratamiento, el soporte metabólico y nutricional también debe ser considerado¹²⁶.

Se han encontrado concentraciones plasmáticas bajas de ácido ascórbico en el paciente crítico en general, y en sepsis en particular^{127,128}. La cantidad de vita-

mina C incluida en los preparados multivitaminicos de nutrición parenteral estándar no es adecuada para normalizar sus niveles plasmáticos, aún cuando se administren durante 7 días^{124,129}, pues existe un incremento de los requerimientos debido a la oxidación de ascorbato por las especies reactivas de oxígeno¹²⁴. Para algunos autores la administración parenteral de ascórbico puede descender la morbi-mortalidad de estos pacientes; en un ensayo randomizado, doble ciego controlado por placebo, se observó que la mortalidad en el día 28 descendió en el grupo de pacientes que recibió ascorbato y vitamina E en infusión intravenosa¹³⁰.

Algunos autores recomiendan incrementar el aporte de antioxidantes como vitamina C, retinol, vitamina E, beta-carotenos y selenio¹³¹⁻¹³⁴. También parece necesario aportar tiamina, niacina, vitamina A, E y C, complejo B, zinc (15-20 mg/día y 10 mg/L si hay pérdidas intestinales) y selenio (hasta 120 mg/día) en pacientes con sepsis⁷.

VIH

En pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente la desnutrición, debida a distintos factores orgánicos, psicológicos, sociales y económicos. Algunos autores indican que el déficit de micronutrientes juega un papel importante en la patogénesis de infección por VIH¹³⁵⁻¹⁴⁰.

Se han descrito niveles anormalmente bajos en plasma o suero de vitamina C, niacina, retinol, vitamina B6, folato, hierro, magnesio, zinc y selenio¹⁴¹⁻¹⁴⁴. La diarrea y malabsorción de grasas probablemente reduce la absorción de vitaminas liposolubles como A y E, y de vitamina B12^{141,145}. Asimismo, varias funciones del sistema inmunológico pueden verse afectadas por déficit de vitamina A, B6, E, D, zinc y selenio^{136,146-149}.

Las pérdidas de retinol y de sus proteínas transportadoras, pueden provocar una depleción de las reservas de vitamina A¹⁴³, la cual participa en el crecimiento y función de células B y T, respuesta de anticuerpos y mantenimiento de epitelio de mucosa en tractos respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios¹⁴⁰.

Allard et al en un ensayo clínico con aportes diarios de 800 UI de vitamina E y 1.000 mg de vitamina C evidenció un descenso en la carga viral¹⁵⁰. Para Singhal y Austin¹⁵¹ el aporte de vitamina B12 puede retardar la progresión de deficiencia inmune ocasionada por VIH, y revertir la afectación neurológica.

Asimismo, algunos estudios señalan una correlación entre las concentraciones de vitamina D y una disminución de la mortalidad, así como un aumento del número de CD4 en pacientes con VIH¹⁵².

Mocchegiani et al observaron que el aporte oral diario de zinc (200 mg/día) durante 30 días redujo la morbilidad infecciosa en pacientes VIH¹⁵³.

En el momento actual, desafortunadamente no existe la suficiente evidencia para mostrar que los aportes de micronutrientes podrían reducir de forma efectiva la morbimortalidad en pacientes adultos con VIH¹⁵⁴.

Referencias

1. De Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT. Vitaminas y oligoelementos en nutrición artificial. En: Celaya Pérez S, ed. Tratado de nutrición (Tomo 1). Madrid: Aula Médica 1998; 261-77.
2. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (5): 548-62.
3. Sharma N, Trope B, Lipman TO. Vitamin supplementation: what the gastroenterologist needs to know. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (10): 844-54.
4. Shenkin A. The key role of micronutrients. *Clin Nutr* 2006; 25 (1): 1-13.
5. Kelly DG. Guidelines and available products for parenteral vitamins and trace elements. *JPEN* 2002; 26 (5 Suppl.): S34-6.
6. Grupo de Nutrición, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Estandarización del soporte nutricional especializado Grupo de Trabajo de Nutrición (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). *Farm Hosp* 2009; (3).
7. Ortiz Leyba C, Gómez-Tello V, Serón Arbeloa C. Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2 Suppl.): 13-7.
8. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31 (3): 327-37.
9. Manzanares W, Hardy G. Suplementación con selenio en el paciente crítico: aspectos farmacológicos y evidencia actual. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 429-36.
10. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacconutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32 (5): 509-19.
11. Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: Practical aspects of supplementation. *Nutrition* 2006; 22 (9): 952-5.
12. Wahed M, Geoghegan M, Powell-Tuck J. Novel substrates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (5): 365-70.
13. Woodside JV, McCall D, McGartland C, Young IS. Micronutrients: dietary intake v. supplement use. *Proc Nutr Soc* 2005; 64 (4): 543-53.
14. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005; 24 (2): 261-76.
15. García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñeiro G. Micronutrientes en nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2009; 24 (2): 152-5.
16. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J* 2006; 82 (971): 559-67.
17. Moreno JM, Gomis P, Valero MA, León M. Nutrición parenteral domiciliar en pacientes con cáncer avanzado: experiencia en un solo centro a lo largo de diez años. *Nutr Hosp* 2004; 19 (5): 253-258.
18. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34 (3): 137-68.
19. Van Bokhorst-De van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (2 Suppl.): S74-83.
20. Gimble RF. Nutritional therapy for cancer cachexia. *Gut* 2003; 52 (10): 1391-2.
21. Soory M. Relevance of nutritional antioxidants in metabolic syndrome, ageing and cancer: potential for therapeutic targeting. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9 (4): 400-14.
22. Getoff N. Vitamin free radicals and their anticancer action. Review. *In Vivo* 2009; 23 (4): 599-611.
23. Jackson MI, Combs GF Jr. Selenium and anticarcinogenesis: underlying mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (6): 718-26.
24. Stallings VA. Childhood cancer and vitamins: prevention and treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (2 Suppl.): 442-4.
25. Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, Fan JH, Abnet CC, Sun XD, Johnson LL, Gail MH, Dong ZW, Yu B, Mark SD, Taylor PR. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (7): 507-18.
26. Bandera EV, Gifkins DM, Moore DF, McCullough ML, Kushi LH. Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2009; 20 (5): 699-711.
27. Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E. Long-term use of beta-carotene, retinol, lycopene, and lutein supplements and lung cancer risk: results from the VITamins And Lifestyle (VITAL) study. *Am J Epidemiol* 2009; 169 (7): 815-28.
28. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, Paccagnella A, Ponikowski P, Schols AM; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 455-60.
29. Allard ML, Jeejeebhoy KN. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure. *Heart Fail Rev* 2006; 11 (1): 75-82.
30. Arcand J, Floras V, Ahmed M, Al-Hesayen A, Ivanov J, Allard JP, Newton GE. Nutritional inadequacies in patients with stable heart failure. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (11): 1909-13.
31. Kamalov G, Holewinski JP, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Sun Y, Gerling IC, Weber KT. Nutrient dyshomeostasis in congestive heart failure. *Am J Med Sci* 2009; 338 (1): 28-33.
32. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73 (2): 298-309.
33. Houston MC. Nutraceuticals, vitamins, antioxidants, and minerals in the prevention and treatment of hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47 (6): 396-449.
34. Weber KT, Weglicki WB, Simpson RU. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodelling of myocardium. *Cardiovasc Res* 2009; 81 (3): 500-8.
35. Lorgeteril M, Salen P, Defaye P. Importance of nutrition in chronic heart failure patients. *European Heart Journal* 2005; 26 (21): 2215-7.
36. Witte KK, Clark AL. Chronic heart failure and multiple micronutrient supplementation: realistic hope or idealistic conjecture? *Heart Fail Monit* 2005; 4 (4): 123-9.
37. Keith ME, Walsh NA, Darling PB, Hanninen SA, Thirugnanam S, Leong-Poi H, Barr A, Sole MJ. B-vitamin deficiency in hospitalized patients with heart failure. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (8): 1406-10.
38. Kris-Etherton, Lichtenstein A, Howard B, Steingberg D, Witztum J. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 110 (5): 637-641.
39. Pérez Tárrago C, Puebla Maestu A, Miján de la Torre AA. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2008; 23 (5): 417-27.
40. Cabré E. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2007; 22 (2 Suppl.): 65-73.
41. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T, Kido S. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2009; 20 (6): 935-42.
42. Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (3): 307-20.
43. Requejo H, León M. Pautas de prescripción de nutrición parenteral. *Endocrinol Nutr* 2007; 54 (2 Suppl.): 54-60.
44. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 415-27.
45. Reimund JM, Hirth C, Koehl C, Baumann R, Duclos B. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease. A possible relationship. *Clin Nutr* 2000; 19 (1): 43-8.
46. Wendland BE, Aghdassi E, Tam C, Carrrier J, Steinhart AH, Wolman SL, Baron D, Allard JP. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (2): 259-64.
47. Seidner DL, Lashner BA, Brzezinski A, Banks PL, Goldblum J, Fiocchi C, Katz J, Lichtenstein GR, Anton PA, Kam LY, Garleb KA, Demichele SJ. An oral supplement enriched with fish oil, soluble fiber, and antioxidants for corticosteroid sparing in ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (4): 358-69.

48. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (1): 6-10.
49. Ukleja A, Scolapio JS, Buchman AL. Nutritional management of short bowel syndrome. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13 (3): 161-8.
50. Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (1): 19-31.
51. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34 (3): 207-20.
52. Schulzke JD, Tröger H, Amasheh M. Disorders of intestinal secretion and absorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23 (3): 395-406.
53. Grau Carmona T, Bonet Saris A, Fernández Ortega F. Nutrición artificial en la insuficiencia intestinal: síndrome de intestino corto. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2 Suppl.): 31-33.
54. Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2007; 22 (2): 223-32.
55. O'Neil C, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1) : CD006751.
56. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D y cols. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37-46.
57. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 (3): 348-54.
58. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp* 2008; 23(2 Suppl.): 71-86.
59. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Hejerman HG, Robberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1 (2): 51-75.
60. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4): 1080S-6S.
61. Aris R, Lester G, Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulmon Med* 2004; 10 (6): 524-30.
62. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14 (6): 574-81.
63. Elborn JS. How can we prevent multisystem complications of cystic fibrosis? *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28 (3): 303-11.
64. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 (3): 531-46.
65. Biesalski HK, Tinz J. Nutritargeting. *Adv Food Nutr Res* 2008; 54: 179-217.
66. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr* 1999; 81 (3): 181-9.
67. Mesejo A, Juan M, Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutr Hosp* 2008; 23 (2 Suppl.): 8-18.
68. Gill R, Streling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33 (3): 191-8.
69. Jiménez FJ, Montejó C, Nuñez R. Nutrición artificial en la insuficiencia hepática. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2 Suppl.): 22-4.
70. Castellanos MI. Nutrición y cirrosis hepática. *Acta Médica* 2003; 1 (1): 26-37.
71. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2): 176-83.
72. Feranchak AP, Gralla J, King R, Ramirez RO, Corkill M, Narkewicz MR, Sokol RJ. Comparison of indices of vitamin A status in children with chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42 (4): 782-92.
73. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, Shenkin A, Wendon J; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 436-44.
74. Phillips JR, Angulo P, Petterson T et al. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2745-50.
75. Mager DR, McGee PL, Furuya KN, Roberts EA. Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42 (1): 71-6.
76. Gloro R, Dao T, Piquet MA. [Nutrition and cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 (8-9): 998-1001.
77. Moreno Otero R, Cortés JR. Nutrición y alcoholismo crónico. *Nutr Hosp* 2008; 23 (2 Suppl.): 3-7.
78. Comar KM, Sterling RK. Review article: Drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (2): 207-15.
79. Masalkar PD, Abhang SA. Oxidative estrés and antioxidant status in patients with alcoholic liver disease. *Clin Chim Acta* 2005; 355 (1-2): 61-5.
80. Dupont I, Bodenez P, Berthou F, Simon B, Bardou LG, Lucas D. Cytochrome P450 2E1 activity and oxidative estrés in alcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 2000; 35 (1): 98-103.
81. Jarda Jr AA, Chiarello PG, Arantes MR, Meiselles MS, Vannucchi H. Effect of an acute dose of ethanol on lipid peroxidation on rats: action of vitamin E. *Food Chem Toxicol* 2004; 42 (3): 1-6.
82. Li SD, Lue W, Mobarhan S, Nadir A, Van Thiel DH, Hagerty A. Nutrition support for individuals with liver failure. *Nutr Rev* 2000; 58 (8): 242-247.
83. Sampaio AR, Chagas CE, Ong TP, Moreno FS. Vitamin A and beta-carotene inhibitory effect during 1,2-dimethylhydrazine induced hepatocarcinogenesis potentiated by 5-azacytidine. *Food Chem Toxicol* 2007; 45 (4): 563-7.
84. Newsome PN, Beldon I, Moussa Y, Delahooke TE, Pouloupoulos G, Hayes PC, Plevis JN. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (10): 1295-301.
85. Cabré E, Gassull MA. Nutritional aspects of liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2001; 4 (6): 581-9.
86. De Luis D, Bustamante J. Aspectos nutricionales en la insuficiencia renal. *Nefrología* 2008; 28 (3): 339-48.
87. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, Lindholm B, Teplan V, Fouque D, Guarnieri G; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 401-14.
88. Jiménez FJ, López J, Sánchez-Izquierdo JA. Nutrición artificial en la insuficiencia renal aguda. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2 Suppl.): 18-21.
89. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005; 18 (4): 266-75.
90. Zaragaza A, García de Lorenzo L, García-Luna PP, García Peris P, López Martínez J, Lorenzo V, Quecedo L., Del Llano J. Nutritional support in chronic renal failure: systematic review. *Clin Nutr* 2001; 20 (4): 291-9.
91. Sen D, Prakash J. Nutrition in dialysis patients. *J Assoc Physicians India* 2000; 48 (7): 724-30.
92. Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (10): 1689-702.
93. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, Roberts E, Cayeux MC, Baines M, Chioloro RL. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (2): 410-6.
94. Cabral PC, Diniz Ada S, de Arruda IK. Vitamin A and zinc status in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10 (5): 459-63.
95. Baybutt RC, Molteni A. Vitamin A and emphysema. *Vitam Horm* 2007; 75: 385-401.
96. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158 (1): 20-5.
97. Biesalski HK, Nohr D. New aspects in vitamin a metabolism: the role of retinyl esters as systemic and local sources for retinol in mucous epithelia. *J Nutr* 2004; 134 (12 Suppl.): 3453S-3457S.
98. López Martínez J, Planas Vilá M, Añón Elizalde JM. Nutrición artificial en la insuficiencia respiratoria. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2 Suppl.): 28-30.

99. Riccioni G, Barbara M, Bucciarelli T, di Ilio C, D'Orazio N. Antioxidant vitamin supplementation in asthma. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37 (1): 96-101.
100. Smit HA. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and protective effects of food intake: from hypothesis to evidence? *Respir Res* 2001; 2 (5): 261-4.
101. Gazdík F, Piják MR, Gazdík K. Need of complementary therapy with selenium in asthmatics. *Nutrition* 2004; 20 (10): 950-2.
102. Gazdík F, Kadrabová J, Gazdík K. Decreased consumption of corticosteroids after selenium supplementation in corticoid-dependent asthmatics. *Bratisl Med J* 2002; 103: 22-25.
103. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 378-86.
104. Calder P. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *British Journal of Nutrition* 2007; 98 (1 Suppl.): S133-S139.
105. Connolly GM, Cunningham R, Maxwell AP, Young IS. Decreased serum retinol is associated with increased mortality in renal transplant recipients. *Clin Chem* 2007; 53 (10): 1841-6.
106. Bermejo T, Hidalgo FJ. Antioxidantes: ¿una terapéutica de futuro? *Nutr Hosp* 1997; 12: 108-20.
107. Graves C, Saffle J, Cochran A. Actual burn nutrition care practices: an update. *J Burn Care Res* 2009; 30 (1): 77-82.
108. Masters B, Wood F. Nutrition support in burns-is there consistency in practice? *J Burn Care Res* 2008; 29 (4): 561-71.
109. Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL. Prelack K, Dylewski M, Sheridan RL. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns* 2007; 33 (1): 14-24.
110. Wolf SE. Nutrition and metabolism in burns: state of the science, 2007. *J Burn Care Res* 2007; 28 (4): 572-6.
111. Chan MM, Chan GM. Nutritional therapy for burns in children and adults. *Nutrition* 2009; 25 (3): 261-9.
112. Berger MM, Binnert C, Chioloro RL, Taylor W, Raffoul W, Cayeux MC, Benathan M, Shenkin A, Tappy L. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (5): 1301-6.
113. Barbosa E, Faintuch J, Machado Moreira EA, Gonçalves da Silva VR, Lopes Pereira MJ, Martins Fagundes RL, Filho DW. Supplementation of vitamin E, vitamin C, and zinc attenuates oxidative stress in burned children: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Burn Care Res* 2009; 30 (5): 859-66.
114. Ioannidis O, Lavrentieva A, Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. *JOP* 2008; 9 (4): 375-90.
115. Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 (3): 507-29.
116. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, Irtun O, MacFie J; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 428-35.
117. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN* 2006; 30 (2): 143-56.
118. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136 (1): 149-159.
119. Mohseni Salehi Monfared SS, Vahidi H, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Abdollahi M. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (36): 4481-90.
120. García de Lorenzo y Mateos A, Acosta Escribano J, Bonet Saris A. Nutrición artificial en el paciente politraumatizado. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2 Suppl.): 47-50.
121. McCarthy MS, Fabling J, Martindale R, Meyer SA. Nutrition support of the traumatically injured warfighter. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2008; 20 (1): 59-65.
122. Berger MM, Shenkin A. Update on clinical micronutrient supplementation studies in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9 (6): 711-6.
123. Klein CJ, Nielsen FH, Moser-Veillon PB. Trace element loss in urine and effluent following traumatic injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32 (2): 129-39.
124. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors* 2009; 35 (1): 5-13.
125. Marshall JC. Sepsis: rethinking the approach to clinical research. *J Leukoc Biol* 2008; 83 (3): 471-82.
126. Ortiz C, López J, Blesa AL. Nutrición artificial en la sepsis. *Nutr Hosp* 2005; 20 (2 Suppl.): S1-S3.
127. Doise JM, Aho LS, Quento JP, Guillaud JC, Zeller M, Vergely C, Aube H, Blettery B, Rochette L. Plasma antioxidant status in septic critically ill patients: a decrease over time. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22 (2): 203-9.
128. Biesalski HK. Parenteral ascorbic acid as a key for regulating microcirculation in critically ill. *Crit Care Med* 2008; 36 (8): 2466-8.
129. Luo M, Fernandez-Estivariz C, Jones DP, Accardi CR, Altelheld B, Bazargan N, Hao L, Griffith DP, Blumberg JB, Galloway JR, Ziegler TR. Depletion of plasma antioxidants in surgical intensive care unit patients requiring parenteral feeding: effects of parenteral nutrition with or without alanyl-glutamine dipeptide supplementation. *Nutrition* 2008; 24 (1): 37-44.
130. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bontempo P, Pignatola O, Vietri MT, Molinari AM, Sica V, Della Corte F, Napoli C. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2004; 99 (3): 857-63.
131. Berger MM, Chioloro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35 (9 Suppl.): S584-90.
132. Ribeiro Nogueira C, Ramalho A, Lameu E, Da Silva Franca CA, David C, Accioly E. Serum concentrations of vitamin A and oxidative stress in critically ill patients with sepsis. *Nutr Hosp* 2009; 24 (3): 312-7.
133. Rinaldi S, Landucci F, De Gaudio AR. Antioxidant therapy in critically septic patients. *Curr Drug Targets* 2009; 10 (9): 872-80.
134. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth* 2003; 90 (2): 221-32.
135. Highleyman L. Nutrition and HIV. *BETA* 2006; 18 (2): 18-32.
136. Fajardo-Rodríguez A, Lara C. Intervención nutricional en VIH/SIDA: una guía práctica para su implementación y seguimiento. *Gac Med Mex* 2001; 137 (5): 489-500.
137. Polo R, Gómez-Candela C, Miralles C, Locutura J, Alvarez J, Barreiro F, Bellido D, Cáncer E, Cánoves D, Domingo P, Estrada V, Fumaz CR, Galindo MJ, García-Benayas T, Iglesias C, Irlas JA, Jiménez-Nacher I, Lozano F, Marqués I, Martínez-Alvarez JR, Mellado MJ, Miján A, Ramos JT, Riobo P; SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA. Recommendations from SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA on nutrition in the HIV-infected patient. *Nutr Hosp* 2007; 22 (2): 229-43.
138. Oguntibeju OO, Van den Heever WM, Van Schalkwyk FE. The interrelationship between nutrition and the immune system in HIV infection: a review. *Pak J Biol Sci* 2007; 10 (24): 4327-38.
139. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Wei R, Kapiga S, Villamor E, Mwakagile D, Mugusi F, Hertzmark E, Essex M, Hunter DJ. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Engl J Med* 2004; 351 (1): 23-32.
140. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Hunter DJ. Studies of vitamins and minerals and HIV transmission and disease progression. *J Nutr* 2005; 135 (4): 938-44.
141. Semba RD. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutrition Reviews* 1998; 56 (1 Suppl.): S38-48.
142. Stephensen CB, Marquis GS, Jacob RA, Kruzich LA, Douglas SD, Wilson CM. Vitamins C and E in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (4): 870-9.

143. Neves FF, Vannucchi H, Jordão AA Jr, Figueiredo JF. Recommended dose for repair of serum vitamin A levels in patients with HIV infection/AIDS may be insufficient because of high urinary losses. *Nutrition* 2006; 22 (5): 483-9.
144. Jones CY, Tang AM, Forrester JE, Huang J, Hendricks KM, Knox TA, Spiegelman D, Semba RD, Woods MN. Micronutrient levels and HIV disease status in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the Nutrition for Healthy Living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 (4): 475-82.
145. Kassu A, Andualem B, Van Nhien N, Nakamori M, Nishikawa T, Yamamoto S, Ota F. Vitamin A deficiency in patients with diarrhea and HIV infection in Ethiopia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 (1 Suppl.): 323-8.
146. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51 (4): 301-23.
147. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (6): 1119-28.
148. Stambullian M, Feliu S, Slobodianik N. Nutritional status in patients with HIV infection and AIDS. *Br J Nutr* 2007; 98 (1 Suppl.): S140-3.
149. Fawzi W. Micronutrients and human immunodeficiency virus type 1 disease progression among adults and children. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (2 Suppl.): S112-6.
150. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, Walmsley SL. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative estrés and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS* 1998; 12 (13): 1653-9.
151. Singhal N, Austin J. A clinical review of micronutrients in HIV infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2002; 1 (2): 63-75.
152. Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev* 2006; 64 (5): 226-33.
153. Mocchegiani E, Vecchia S, Ancarani F, Scalise G, Fabris N. Benefit of oral zinc supplementation as an adjunct to zidovudine therapy against opportunistic infections in VIH. *International Journal of Immunopharmacology* 1995; 17 (9): 719-27.
154. Irlam JH, Visser ME, Rollins N, Siegfried N. Suplementos de micronutrientes para niños y adultos con infección por VIH (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.).

Revisión

Effect of the glycemic index on lipid oxidation and body composition

M.^a V. Lopes da Silva and R. de Cássia Gonçalves Alfenas

Departamento de Nutrição e Saúde. Universidade Federal de Viçosa. Campus Universitario. Viçosa. MG. Brasil.

Abstract

Several studies have been conducted to evaluate the effects of the consumption of the slowly absorbed carbohydrates in a low glycemic index (GI) diet on fat oxidation, in order to obtain dietetic treatment that can favor the achievement of an adequate body composition. Therefore, the purpose of this study was to analyze studies in which the role of low GI diets on body composition, with emphasis on fat oxidation. An internet search for articles, in English or Portuguese, published since 1995, was conducted using the following key words: glycemic index, glycemic load, glycaemic index, glycaemic load, body fat, body composition, fat oxidation. Papers that described animals or humans clinical trials were selected. Data were collected from Web of Science, Science Direct, Pubmed. It was verified that the results of the majority of the analyzed studies indicated that low GI diets lead to a lower insulin response, increasing body fat oxidation. These results indicate that the consumption of low GI diet can be an important strategy to be used for the prevention and control of obesity and chronic diseases associated to it.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:48-55)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5008

Key words: *Glycemic index. Glycemic load. Insulinemia. Body fat.*

EFECTO DEL ÍNDICE GLUCÉMICO SOBRE LA OXIDACIÓN LIPÍDICA Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Resumen

A lo largo de los años ha realizado diferentes estudios con el objetivo de evaluar los efectos fisiológicos resultantes del consumo de carbohidratos de lenta digestión, los llamados de bajo índice glucémico (IG) y sus efectos en la oxidación de la grasa, en el intento de encontrar estrategias dietéticas que faciliten la obtención de una composición corporal satisfactoria. De acuerdo a lo expuesto, el objetivo de la investigación fue analizar estudios en que se haya evaluado en qué medida el consumo de una dieta con bajo IG afecta a la composición corporal, dando énfasis al efecto de la oxidación de la grasa. La investigación se hizo por medio de búsqueda en Internet de artículos en inglés y/o portugués, publicados desde 1995, y para eso se usó las palabras llave *glycemic index, glycemic load, glycaemic index, glycaemic load, body fat, body composition, fat oxidation*. Fueron incluidos artículos que evaluaban ensayos clínicos en animales y/o humanos. Los datos fueron recogidos y estudios utilizando datos encontrados en los sitios: *Web of Science, Science Direct y Pubmed*. Se averiguó que los resultados en la mayoría de los estudios señalan que el consumo de una dieta de bajo IG se produce una baja respuesta insulínica, aumentando la oxidación de la grasa corporal. Estos resultados indican que la ingestión de dieta de bajo IG es una estrategia importante para ser utilizada en la prevención y control de la obesidad y también de las enfermedades crónicas a ella asociada.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:48-55)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5008

Palabras clave: *Índice glucémico. Potencialidad glucemiante. Carga glucémica. Insulinemia. Grasa corporal.*

Abbreviations

AUC: Area Under the Curve.
WC: Waist Circumference.

Correspondence: María Virginia Lopes Da Silva.
Departamento de Nutrição e Saúde.
Universidade Federal de Viçosa.
CEP: 36570-000 Viçosa. MG. Brasil.
E-mail: acnutri@terra.com.br

Recibido: 24-V-2010.
1.^a Revisión: 27-VII-2010.
2.^a Revisión: 22-IX-2010.
Aceptado: 24-IX-2010.

GL: Glycemic Load.
CHO: Carbohydrate.
DCV: Cardiovascular Diseases.
DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry.
G: Glucose
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
GI: Glycemic Index.
BMI: Body Mass Index.
WHO: World Health Organization.
BW: Body Weight.
PNAD: Brazilian Research of Domiciliate Sampling.
FFQ: Food Frequency Questionnaire.
RQ: Respiratory Quotient.

IR: Insulin Resistance.
IS: Insulin Sensitivity.
ITTG: Intravenous Tolerance Test to Glucose.

Introduction

There are currently more than one billion overweight adults in the world and, at least, 300 million are obese.¹ The obesity results in an indirect cost, which is represented by the loss of working days, doctors' appointments, and the cost of disability, premature deaths and increased risk of outbreak of diseases such as diabetes and cardiovascular disease (CVD). There is also the direct cost represented by health professional cares, hospital and home attendances, as well as weight reduction drug treatment. According to the World Health Organization (WHO), the obesity indirect cost is higher than the direct cost.² This situation is aggravating because obesity is appearing much earlier in the lifetime.

In Brazil, deaths caused by CVD, cancer and diabetes have increased from 34.4% in 1979 to 4.5% in 1998, and 48.3% in 2003. From 40 to 90% of such deaths could be potentially avoided through the ingestion of a nutritionally balanced diet.³ The results of the National Research for Home Sampling (NRHS), conducted in 2003 by the Brazilian Institute of Geography and Statistics, pointed out that 29.9% of the population had at least one type of non-transmissible chronic disease.⁴

The increase in the consumption of high energy dense diets that are rich in saturated fats and sugars, associated with low physical activity^{2,3} are the main causes of overweight. However, it has been verified that a reduction on fat consumption leads to an increase in carbohydrate (CHO) ingestion, which also induces an increase in adiposity.⁵⁻⁸

CHO is the main source of energy in human diet. According to the size of its molecule, CHO can be classified as simple or complex. However, this classification does not reflect the physiological effect of CHO on blood glucose.⁹ Thus, Jenkins and collaborators suggested the use of glycemic index (GI) as an indicator of the ability of a CHO food source to raise blood glucose levels after its consumption.¹⁰ The GI is defined as the incremental area under the blood glucose response curve after the consumption of a 50g CHO portion of a test food expressed as a percent of the response to the same amount of CHO from a standard food taken by the same subject.⁹ Although GI reflects the quality of the CHO it does not relate to the amount of CHO in the diet. Since the quantity of carbohydrate is also an important determinant of postprandial glucose increases, the concept of the glycemic load (GL) was developed. The GL is the product of a food's GI by its total available carbohydrate content.¹⁰ Several studies report the effect of GI in the glycemic control of diabetics and in the prevention of CVD.¹¹⁻¹³ The results of some studies suggest that the ingestion of low GI diets

contribute to control obesity, reducing body fat content.^{7,11,14-20} However, these beneficial effects are not confirmed by some scientists.²¹⁻²³

There are evidences that rapid intestinal absorption of glucose after the ingestion of high GI foods induces a sharp increase in blood glucose and insulin, as well as a reduction in the concentration of glucagon. Thus, there is an increase in the rate in which glucose enters the muscles, liver and adipose tissue, inducing glycogen synthesis, and stimulating lipogenesis and inhibiting lipolysis. On the other hand, the low GI foods are slowly digested and absorbed, reducing the post-prandial glycemic and insulinemic responses. These type of responses lead to a reduction in glucose oxidation and an increase in fat oxidation, resulting in a reduction in body fat content.^{7,11,24} Due to the importance of the quality of the diet consumed in the genesis of obesity and the likely beneficial effects of low GI in the prevention and control of this disease, the purpose of this study was to analyze the previously published studies on this topic. A summary of all studies discussed in this manuscript is described on table I.

Intervention studies involving animals in laboratory

Animal studies have shown more consistent results than human studies, indicating a reduction in body fat, and a higher fat oxidation after the consumption of low GI diets. In a study, Pawlak et al.¹⁴ randomly fed Wistar rats with one of the three following isocaloric diets: a) high GI diet, rich in amylopectin, b) low GI diet, rich in amylose, both with 45% CHO, 35% fat and 20% protein; and c) high fat diet with 59% fat, 20% of CHO and 21% of protein. The high and the low GI diets were ingested for 5 days and the high fat diet for 4 days. The groups did not present any change in body weight, because these diets were planned to maintain weight. However, it was verified that the low GI group had less epididymal fat than the other two groups. In addition, the consumption of the low GI diet led to lower insulin levels in the first 30 minutes of a glucose tolerance test than the consumption of the other two diets.

Kabir et al.²⁵ evaluated the effect of the chronic consumption of two types of starches, differing in GI and amylose/amylopectin contents, in rat epididymal adipocytes. Mung beans (GI 67 ± 5 and 32% amylose) and waxy cornstarch (GI 107 ± 7 and 0.5% amylose) starches were provided to two groups of diabetic and non-diabetic rats. After three weeks, adipocyte diameter was smaller in rats that consumed mung beans starch (low GI) compared to those that consumed the waxy cornstarch diet. The low GI starch increased maximal insulin-stimulated ¹⁴C-glucose oxidation, indicating an improvement in insulin sensitivity, and a reduction in lipogenesis.

Male rats, five weeks old, received a low GI diet for a week. Then the rats were randomly allocated into one

Table I
Main characteristics of the studies discussed

Author, year	Studied sample	Type and duration of the dietetic intervention	Results	Comments
Kabir et al., 1998	Diabetic and non-diabetic rats.	Diets with identical macronutrients composition: high GI or low GI, for 3 weeks.	LGI: < epididimal adipocytes, > IS, < lipogenesis from glucose.	Humans do less lipogenesis than rodents.
Pawlak et al., 2001	Wistar Rats.	High GI or low GI isocaloric diets for 5 days or high fat diet, for 4 days.	Low GI: < epididymal fat mass and insulinemia in GTT at 30 minutes.	Low GI diets: > resistant starch content may have affected the results.
Bouché et al., 2002	11 non-diabetic men, BMI 28 kg/m ² .	Isocaloric diets, identical in macronutrients: high GI and low GI (<i>crossover</i>), for 5 weeks.	Low GI: < insulinemia and body fat %.	Low GI: > fiber consumption.
Liese et al., 2005	979 subjects, 40-69 years old, non-diabetics, 33% glucose intolerants.	Habitual diet consumption assessed.	Negative correlation: GI x IS Positive Correlation: GL x WC.	FFQ was not validate to estimate diet GI/GL.
Hare-Bruun et al., 2006	376 men and women, 36-65 years old.	Cohort study, six years of duration.	Positive correlation: GI x body fat % and WC in women, mainly in sedentary women, but not in men.	Dietary data assessed only in the month before the beginning of the study.
Ebbeling et al., 2007	73 healthy obese, 18-35 years old	Low GL high fat and low fat diets, for 18 months.	Low GL diet: > weight reduction among subjects with hyperinsulinemia at 30 minutes after GTT.	Estimation of diet CL based on dietary records.
Das et al., 2007	34 overweight healthy subjects, 35 years old.	Hypocaloric diets: low GL or low fat, for 1 year.	Low GL diet: weight gain.	Low GL diet: > fat content may have favored the result.
Maki et al., 2007	86 healthy men and women, BMI 32 kg/m ² , 50 years old.	Low GL diet <i>ad libitum</i> or control diet, energy deficit of 500 to 800 kcal/day, 36 weeks of duration.	Low GL: > weight (first 12 weeks), fat mass and lean mass reductions. No difference in weight loss at the end of study.	Both groups consumed low GL diets.
Clapp & Lopez, 2007	7 women, 25-46 years old, BMI 23.3-30.9 kg/m ²	Four daily meals of high or low GI, for 20 days (<i>crossover</i>).	Low GI: > energy requirements, > energy loss through feces and urine, > weight loss, > fat oxidation, < glycemia and insulinemia and > IS.	
Scribner Pawlak & Ludwig, 2007	15 male rats, 5 weeks old	Same macronutrients and energy density: high GI or low GI ingested <i>ad libitum</i> , for 25 weeks.	Energy consumption and BW not affected. Low GI: > body fat. High GI: > insulinemia	
Scribner et al., 2008	48 male rats	Identical macronutrients: high GI or low GI <i>ad libitum</i> , for 37 weeks.	Energy consumption and BW not affected. High GI: > glycemia, insulinemia, IR, fat %, QR	
Fabrini, 2008	16 type 2 diabetics, 50 years old, BMI 29 kg/m ² .	Two daily meals of high or low GI, for 30 days.	Low GI: < fat % (women).	GI of test meals determined in laboratory.
Abete, Parra & Martinez, 2008	32 healthy obese men and women, 36 years old	Low GI or high GI hypocaloric diets (<i>crossover</i>), for 8 weeks.	Low GI: higher weight loss. Weight loss correlated with fiber ingestion.	Low GI: > fiber content. Test diets menu monotonous, especially for the low GI group.
Stevenson et al., 2009	8 healthy and sedentary women, 24 years old, BMI 21 kg/m ²	Low GI or high GI breakfast (<i>crossover</i>), 1 day.	Low GI: < glycemic and insulin response AUC, > fat oxidation and < CHO oxidation during the exercise.	Low GI: > consumption of fibers.

GI: glycemic index; GL: glycemic load; GTT: glucose tolerance test; IS: insulin sensibility; BW: body weight; IR: insulin resistance; RQ: respiratory quotient; WC: waist circumference; FFQ: food frequency questionnaire; BMI: body mass index; AUC: area under the curve, CHO: carbohydrate.

of the experimental groups and received *ad libitum* water and high or low GI diets during the next 25 weeks. While the starch in the high GI diet was 100% provided as amylopectin (n = 8), the starch in the low GI diet was composed of 60% amylose and 40% amylopectin (n = 7). These diets had identical macronutrients composition (68% CHO, 13% fat and 19% protein). In the second week, after randomization, fecal samples were collected during seven days in order to analyze the content of resistant starch of the diets and body composition was evaluated by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA).¹⁵

Although energy consumption and body weight were similar between the groups, there was a higher energy loss in the feces of the rats that ate the low GI diet (9.66 ± 1.59 kcal vs. 2.24 ± 0.33 kcal, $p < 0.0001$). It was verified a higher body fat content in the group fed with high GI starch. Although blood glucose was not affected, insulinemia was higher in the high GI diet group, indicating that an increase on insulin secretion was necessary to keep the normoglycaemia.¹⁵ It is possible that the hyperinsulemia observed after the high GI diet stimulated the increase in the availability of oxidant and non-oxidant glucose to the cells until glycogen storage saturation, when the surplus acetyl Co-A was diverted for the synthesis of fatty acids. The increase of the fatty acids synthesis associated with the preferential oxidation of glucose in turn promotes the increased synthesis of triglycerides, resulting in higher body fat content in response to the consumption of high GI diets.

The effects (energy metabolism, adiposity and insulin sensibility) of diets differing in GI were tested in 48 male rats. In the first week, all of them received a low GI diet, which was rich in amylose. Then, these rats were randomly allocated in one of two groups, in order to continue consuming a low GI diet (60% amylose + 40% amylopectin) or to consume a high GI diet (100% amylopectin) during next 37 weeks. Both groups received food and water *ad libitum*. These diets had identical macronutrients composition (68% CHO, 13% fat and 19% protein) and energy density.²⁴

The energy intake and body weight did not differ between the groups. The group fed with high GI diet presented a higher fasting blood glucose (6.2 ± 0.5 versus 5.4 ± 0.9 mmol/l, $p = 0.0003$) and plasma insulin (114.15 ± 68.0 versus 58.8 ± 22.7 pmol/l, $p = 0.03$), as well as insulin resistance 2.2 times higher (5.4 ± 3.4 versus 2.4 ± 1.1 , $p = 0.02$) than the low GI group. On week 38, the fat percentage was 40% higher in the high GI group than in the low GI group (30.1 ± 7.6 versus 21.5 ± 3.1 , $p = 0.008$),²⁴ indicating that the effect of GI on body composition is mediated by changes on substrate oxidation and not only on energy intake.

It is possible that these results are due to postprandial hyperglycemia, leading to an increase on insulin secretion, promoting greater glucose uptake in insulin-sensitive tissues and inhibiting lipolysis in the adipose tissue. These events favor CHO oxidation instead of fat

oxidation, and in the long term leads to the increase in body fat. This hypothesis is supported by the higher respiratory quotient observed in rats fed with high GI diet during the first weeks of that study,²⁴ indicating the occurrence of lower fat oxidation than the other group. However, according to the authors²⁴ the higher content of resistant starch in the low GI diet might have contributed to the achieved results. It is worth emphasizing also that the extrapolation of these results to humans must be made with caution, since humans do less *de novo* lipogenesis than rodents, which may reduce the effect of the diet on body composition.

Clinical studies in humans

Epidemiologic studies

In a cohort study,²⁶ the association between GI and GL of the habitual diet versus weight and body composition was assessed during 6 years. A total of 376 Danish men and women, 36 to 65 years of age, and non-diabetics participated in the study. Anthropometric parameters and body composition (bioimpedance) were assessed at baseline and at the end of the study. The data related to the diet consumed by the participants in the previous month was evaluated through interviews. The GI and GL were calculated from the mean values published by several studies, and were based on the values presented by foods that had similar characteristics to those consumed by the participants.

Positive correlations between GI versus body fat percentage and waist circumference were verified only in women. This effect was more pronounced in sedentary women. There was no correlation between GL versus weight and body fat. It was verified that data about body weight, fat percentage, waist and hip circumference and ingestion of fat at the beginning of the study were lower in the group that consumed high GL diet. The ingestion of CHO, energy, sugar and dietetic fiber was lower in the group that consumed low GL diet.²⁶ Therefore, these differences may have contributed to the achievement of positive results attributed to the GI and the lack of effects associated to the GL.

It must be considered, however, that the investigators evaluated only the diet consumed in the month preceding the start of the study. It seems unlikely that during six years most of participants did not change their eating habits. The authors of that study did not provide information about the type of questionnaire used obtain the dietary data. The information about the way in which foods were prepared and the types and quantities of ingredients added to the dishes consumed are important to estimate the GI/GL of the ingested diet.⁹

Non-diabetics, 40 to 69 years of age, with several ethnic group, gender and age, 33% of which were glucose intolerant, participated in a transversal study. The adiposity was evaluated through BMI and waist circumference. The data referring to habitual food con-

sumption were obtained using a validated semi-quantitative food frequency questionnaire, containing 114 items, in order to achieve information referring to food consumption in the previous year. The ingested diet presented medium GI (IG: 58 ± 4) and medium GL (GL: 128.3 ± 55.9). It was verified a negative association between GL and insulin sensitivity as well as a positive association between GL and waist circumference. These results are probably due to hyperglycemia caused by the consumption of the high GL diet, which demands a higher production of insulin, increasing glucose uptake by insulin-sensitive tissues and inhibits lipolysis in adipose tissue. These metabolic events promote CHO oxidation at the expense of fat, increasing body fat mainly in the abdominal region.²⁴

The increase in fiber intake was associated to the reduction in fasting insulinemia, waist circumference and BMI in the study participants.²⁷ The adiposity, mainly the intra-abdominal fat, assessed by BMI and waist circumference, is the main cause of insulin sensitivity impairment, due to the action of the adipocins released by the visceral adipose tissue.^{28,29} It should be noted, however, that the food frequency questionnaire used in the study was not validated to estimate the GI/GL of the diet. Furthermore, it should be emphasized that the data reported on the questionnaires may not reflect the diet ingested.^{30,31}

Intervention studies involving humans

The effect of GI on body fat was evaluated in eleven non-diabetic men, with mean BMI 28 kg/m^2 . In the crossover study, high (GI > 60) or low GI (GI < 45) breakfast and lunch meals were ingested during five weeks. Diets were prescribed according to the GI group in which participants were allocated to meet the nutritional needs of each participant. These diets had similar macronutrients composition and energy. The compliance to the prescribed diets was evaluated by the analyses of food records of the last seven days of each study session. Body composition was measured by DEXA.³²

It was observed a lower insulinemia in the low GI group. Although the weight of participants was not affected in response to the type of diet ingested, there was a reduction of approximately 700 g in total fat mass and a tendency to increase fat-free mass after the low GI diet consumption.³² These results suggest the replacement of fat tissue by the same quantity of lean mass, indicating a reduction in CHO and an increasing in fat oxidation. However, the consumption of fiber was higher in the low GI group. According to Roberts et al.,³³ a higher consumption of fiber can reduce the intestinal absorption of fat. In addition, the fermentation of soluble fibers increases the production of satiety gut hormones.³³ Therefore, the results of that study³² can not be attributed to the effect of GI presented the ingested diets only.

The effect of GI on energy substrate utilization at rest and low intensity exercise was analyzed in a crossover study, with the participation of eight sedentary and healthy women, 24 years of age and BMI 21 kg/m^2 . The meal consumed in the evening prior to the experiment was standardized. High (78) or low GI (44) breakfast presenting the same macronutrients content was consumed in fifteen minutes in the laboratory by the subjects. Participants rested in the lab for the following 3 hours. Then, they walked on a treadmill for one hour. After the exercise, volunteers received a standard lunch, which was eaten within fifteen minutes. In the following two hours, participants rested in the lab, and blood and expired air samples were collected. Resting energy expenditure was measured by an open circuit indirect calorimeter after breakfast and after lunch.³⁴

Blood glucose concentrations were lower at 30, 45, 135 and 150 minutes after the low GI breakfast. The areas under the glycemic and insulinemic response curves were lower after the low GI compared to the high GI breakfast. The free fatty acids concentrations from 120 to 180 minutes after the low GI breakfast tended to be higher, suggesting the occurrence of fat oxidation during that period of time. While fat oxidation was higher in the low GI group, CHO oxidation was higher in the high GI group during the exercise.³⁴ However, in that study the consumption of fiber once again was higher in the low GI group. According to some authors³⁵⁻³⁷ a higher consumption of fiber can reduce the post-prandial glycemic response. Therefore, the results of that study can not be attributed to the effect of GI only.

However, these results differ from those observed in another study,³⁸ in which the effect of consumption of two daily meals of high or low GI on weight and body composition was assessed in sixteen type 2 diabetics. The participants had a mean age of 50 years and a BMI of 29 kg/m^2 . During thirty consecutive days, the low or high GI breakfast and lunch were consumed in the laboratory. The energy density, macronutrients proportion and fiber content of the test meals were similar. The other meals were consumed under free living conditions, and the subjects were instructed to select food that had GI value according to the group in which they were allocated. The GI of 28 types of test meals was determined in a pilot-study. The mean GL and GI of the subjects' habitual diet and of the diet consumed during the study were based on food records information.

The weight and body composition of the diabetics were not affected during the study. There was, however, a significant reduction in the fat percentage among the women of low GI group.³⁸ It is possible that such result occurred due to the higher body fat presented at baseline by the women than the men. However, the mechanism responsible for the observed effect in this study it is not clear and it should be investigated in future studies. It is worth emphasizing that in the previously mentioned study,³⁸ the GI of the test

meals was determined in the laboratory, differently from what was done in several other studies,^{22,32,34,37,40,41} in which the GI estimation was based on the International GI tables. According to Flint et al.,⁴² the GI presented in these tables may not reflect the value presented by a given food type.

In another crossover study, Clapp and Lopez⁴³ compared the GI effect on blood lipids profile, energy requirement, fat oxidation and insulin sensitivity in 7 adult women, aged between 25-46 years and presenting BMI from 23.3-30.9 kg/m². During 20 days, the participants performed physical activity during 20 minutes, three times a week, and ingested four daily low (59 ± 2) or high GI (92 ± 3) meals, which provided sufficient energy to maintain their body weight. There was a higher energy consumption (p < 0.03) and the energy requirements were 11% higher (p < 0.03) during the low GI session. There was also a higher energy loss through the feces and urine (p < 0.002) during the low GI compared to the high GI session. At the end of the study, a significant weight loss in response to the consumption of the low GI meals (p < 0.03) was observed. While fat oxidation in fasting state and at rest was equivalent to 45 ± 4% during the low GI session, this type of oxidative response corresponded to 28 ± 5% in the high GI session. Furthermore, blood glucose and insulinemia were 45% lower and the insulin sensitivity was 20% higher in response to the consumption of the low GI diet.

During eight consecutive weeks, fourteen women and eighteen men healthy and obese, 36 years-old, consumed high (60-65) or low (40-45) GI hypocaloric diets. Food intake was assessed on the week before the beginning of the study and on the last week of the study. In the low GI diet, most of the protein were originated from legumes, and in the high GI diet, the protein came from animal sources. The low GI group had a significant reduction in weight compared to the other group.⁴¹ However, the weight loss was correlated with fiber intake, which was higher in the low GI diet. It should be noted also that the menu used in the study was very monotonous, especially for the low GI group, which might have affected compliance. Thus, other factors could have contributed to the results obtained for the low GI group.

The effect of the consumption of low GL high fat and low fat diets on insulin secretion and body fat was evaluated during 18 months in healthy obese subjects. The experimental diets were prepared by the participants themselves and consumed *ad libitum*. Dietary records were used to assess food intake. A total of 73 adults, aged 18 to 35 years, participated in the study. Participants received intense guidance in the first six months, followed by one year of monitoring. GI and GL of the foods were obtained from the 2002 International GI Tables,⁴⁴ considering glucose as the referenced food. There was not difference in the weight and percentage of body fat (bioimpedance) after the consumption of these two test diets. However, when the

subjects were stratified by insulin concentration thirty minutes after the ingestion of an oral glucose dose, a significant reduction in the body weight (-1.2 ± 0.5 kg for each two-fold increase in insulin concentration at 30 minutes only in the low GL group, p = 0.02) and body fat (p = 0.01) was observed in the group with insulin concentration higher than the average (57.5 UI/mL) presented by all of the participants. Among the subjects that presented high insulin concentration, the group that ingested low GL diet lost weight faster during the six first months (-1.0 versus 0.4 kg/month; p < 0.0001) and lost more weight after eighteen months (-5.8 versus -1.2 kg; p < 0.004) than the group that ingested the low fat diet.⁴⁰

In another study, diets differing in GI were consumed during one year, by 34 overweight and healthy adults, aged 35 years. The study was conducted in three phases: phase one, seven weeks of duration, when participants were guided to keep their weight by the ingestion of their habitual diet. On phase two, the subjects randomly consumed low or high GL diets, both providing 70% of their energy needs. In this phase, participants received ready to eat foods, during six months. Participants were instructed to consume the provided food only and to return any food that was not consumed. However, they were asked to report the consumption of any other food not provided. In the following six months, subjects were guided to prepare their own food, in order to keep the same diet of phase two. The test diets had the following composition: high GI (GI ≈ 85 and GL ≈ 118): 60% CHO, 20% fat and 30% protein; low GI (GI ≈ 52 and GL ≈ 45): 40% CHO, 30% fat and 30% protein. To evaluate compliance, the energy intake was measured by double labeled water. At the end of the study, weight gain was verified among the subjects that consumed the low GI diet²². However, the higher fat content of the low GL diet may have favored the result. It should be emphasized that the number of men and women that participated in the study was not indicated by the authors. Other investigators^{26,38} have observed that there seems to be differences in the effect of GI on body composition of men and women.

Healthy men (n = 58) and women (n = 28), with mean BMI 32 kg/m² and 50 years of age participated in a 36 weeks study when a low GL *ad libitum* diet or a control diet was consumed. The test diets presented an energy deficit of 500 to 800 kcal/day. During the first two weeks (phase 1), the low GL group was advised to eat a low CHO and low saturated and trans fat diet to satisfy their hunger. Certain types of foods (high in starch, fruits and alcohol) were not included in that diet. From week two to twelve (phase 2), low GI foods were reintroduced into the diet and a moderate consumption of alcohol was allowed. After this phase, participants from both groups could choose to consume a weight maintenance diet or to keep ingesting the weight loss diet until week 24, when all of them started to consume a weight maintenance diet until the end of the study. Body composition was measured by DEXA.

The GI and GL of the diet consumed during the study were estimated from a food frequency questionnaire data.³⁹

In the first twelve weeks, the low GL group lost more weight than the control group (-4.9 ± 0.5 kg *versus* -2.5 ± 0.5 kg, p adjusted = 0.002). On week 12, 55% of the low GL group and 21% of control group lost at least 5% of their body weight ($p = 0.002$). At the end of the study, the weight lost did not differ between the groups. Although on week 12 both groups lost body fat and fat free mass, the reduction of these two compounds was higher in the low GL group (-1.9 ± 0.3 kg *versus* -0.9 ± 0.3 kg, $p = 0.016$ for fat mass and for fat free mass (-2.2 ± 0.2 kg *versus* -1 ± 0.3 kg, $p < 0.001$). On week 36, the reduction of fat free mass occurred only in the low GL group (-2.1 ± 0.3 kg *versus* -0.9 ± 0.3 kg, $p = 0.004$).³⁹ Among the studies analyzed in this review paper, this was the only one that verified a reduction in fat free mass after the consumption of low GI diet. However, according to the GI classification cut points proposed by Brand-Miller et al.⁴⁵ both groups consumed low GI diets. Considering that GL is obtained by the product of GI *versus* the amount of CHO ingested, it appears that lower the GL was obtained by reducing the intake of CHO.

Conclusion

Although there are divergences in the results of the studies analyzed in this paper, the results of most studies suggest that the consumption of a low GI diet leads to a lower insulin response, which induces an increase in fat oxidation, resulting in the reduction of body fat. These beneficial effects are mainly observed in studies involving laboratory animals, because in this case there is a greater control of factors that can interfere in the GI effects on the parameters evaluated.

References

1. PAHO – Pan-American Health Organization - PAHO. Chronical-degenerative diseases and obesity: global strategy on alimentation and health. Brasília: 2003.
2. WHO/FAO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneve, 2002.
3. Brazil, Secretariat of Health. Alimentary Guide for Brazilian population: promoting the healthy alimentation. Brasília, 2006.
4. IBGE, 2003 Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). Brazilian Research of Domiciliate Sampling - PNAD. Addendum of access and use of health services. Rio de Janeiro, 2003. Available in: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/>. Access on June 03, 2009.
5. Lammert O, Grunnet N, Faber P, Bjørnsbo KS, Dich J, Larsen LS, Neese RA et al. Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. *British Journal of Nutrition* 2000; 84: 233-245.
6. Willett WC, Leibel, RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med* 2002; 113 (9B): 47S-59S.
7. Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (Suppl.): 281s-285s.

8. Parks E. Changes in fat synthesis influenced by dietary macronutrient content. *Proceeding of the Nutrition Society* 2002; 61: 281-286.
9. Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO). Carbohydrates in human nutrition. Food and Nutrition Paper N° 66. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome, 1998.
10. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 362-366.
11. Ludwig D. The glycemic index. Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414-2423.
12. Jenkins DJA, Kendall CNC, Faulkner DA, Nguyen T, Kemp T, Marchie A et al. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 582-591.
13. Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Herbert JR, Li W et al. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *Journal of the American College of Nutrition* 2006; 25 (2): 155-163.
14. Pawlak DB, Bryson JM, Denyer GS, Brand-Miller JC. High glycemic index starch promotes hypersecretion of insulin and higher body fat in rats without affecting insulin sensitivity. *J Nutr* 2001; 131: 99-104.
15. Scribner KB, Pawlak DB, Ludwig DS. Hepatic steatosis and increased adiposity in rats consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity* 2007; 15: 2190-2199.
16. Rettertøl K, Henning CB, Iversen PO. Improvement plasma lipids and body in overweight/obese patients with type III hyperlipoproteinemia after 4 weeks on a low glycemic diet. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 213-215.
17. Slabber M, Barnard HC, Kuyil JM, Dannhauser A, Schall R. Effects of a low-insulin-response, energy-restricted diet on weight loss and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 48-53.
18. Spieth LE, Harnish JD, Lenders CM et al. A lowglycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 947-951.
19. Clapp JF III. Diet, exercise, and feto-placental growth. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 261: 101-107.
20. Jiménez-Cruz A, Manuel Loustaunau-López V, Bacardi-Gascón M. The use of low glycemic and high satiety index food dishes in Mexico: a low cost approach to prevent and control obesity and diabetes. *Nutr Hosp* 2006; 21 (3): 353-6.
21. Sichieri R, Moura AS, Genelhu V, Hu F, Willett WC. An 18-month randomized trial of a low-glycemic-index diet and weight change in Brazilian women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 707-713.
22. Das SK, Gilhooly CH, Golden JK, Pittas AG, Fuss PJ, Cheatham RA et al. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1023-1030.
23. Mendez MA, Covas MI, Marrugat J, Joan Vila, Schröder H. Glycemic load, glycemic index, and body mass index in Spanish adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 316-322.
24. Scribner KB, Pawlak DB, Aubin CM, Majzoub JA, Ludwig DS. Long-term effects of dietary glycemic index on adiposity, energy metabolism, and physical activity in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E1126-E1131.
25. Kabir M, Rizkalla SW, Champ M, Luo J, Boillot J, Bruzzo F et al. Dietary amylose-amylopectin starch content affects glucose and lipid metabolism in adipocytes of normal and diabetic rats. *J Nutr* 1998; 128: 25-43.
26. Hare-Bruun H, Flint A, Heitmann BL. Glycemic index and glycemic load in relation to changes in body weight, body fat distribution, and body composition in adult Danes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 871-879.
27. Liese AD, Schulz M, Fang F, Wolever TMS, D'Agostino RB, Sparks KC et al. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2832-2838.

28. Hermsdorff HMR, Monteiro JBR. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48/6: 803-811.
29. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: Mais Que Uma Simples Associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50/2: 230-238
30. Briefel RR, Semplos CT, McDowell MA, Chien SC, Alaimo K. Dietary methods research in the third National Health and Nutrition Examination Survey: underreporting of energy. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl.): 1203S-1209S.
31. Novotny JA, Rumppler WV, Riddick H, Hebert JR, Rhodes D, Judd JT et al. Personality characteristics as predictors of underreporting of energy intake on 24-hour dietary recall interviews. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1146-1151.
32. Bouché C, Rizkalla SR, Luo J, Vidal H, Veronese A, Pacher N, Fouquet C, Lang V, Slama G. Five-week, low-glycemic index diet decreases total fat mass and improves plasma lipid profile in moderately overweight nondiabetic men. *Diabetes Care* 2002; 822-828.
33. Roberts SG, McCrory MA, Salzman E. The influence of Dietary composition on energy intake and body weight. *J Am Coll Nutr* 2002; 21 (2): 140S-145S.
34. Stevenson EJ, Astbury NM, Simpson EJ, Taylor MA, Macdonald IA. Fat oxidation during exercise and satiety during recovery are increased following a low-glycemic index breakfast in sedentary women. *J Nutr* 2009; 139: 890-897.
35. Nishimune T, Yakushiji T, Sumimoto T, Taguchi S, Konishi Y, Nakahara S et al. Glycemic response and fiber content of some foods. *Am J Clinical Nutr* 1991; 54: 414-9.
36. Nilsson AC, Östman EM, Holst JJ, Björck IME. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast. *J Nutr* 2008; 138: 732-, 2008.
37. Ulmius M, Johansson A, Önning G. The influence of dietary fibre source and gender on the postprandial glucose and lipid response in healthy subjects. *Eur J Nutr* 2009; 48 (7): 395-402.
38. Fabrini, Sabrina Pinheiro. Efeito do índice glicêmico no peso, na gordura corporal e no controle metabólico de diabéticos tipo 2. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. 2008; Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, MG.
39. Maki KC, Rains TM, Kaden VN, Raneri KR, Davidson MH. Effects of a reduced-glycemic-load diet on body weight, body composition, and cardiovascular disease risk markers in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 724-734.
40. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults. *JAMA* 2007; 297: 2092-2102.
41. Abete I, Parra D, Martinez JA. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 545-551.
42. Flint A, Møller BK, Raben A, Pedersen D, Tetens I, Holst JJ et al. The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals. *British Journal of Nutrition* 2004; 91: 979-989.
43. Clapp JF, Lopez B. Low-versus high-glycemic index diets in women: effects on caloric requirement, substrate utilization, and insulin sensitivity. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2007; Volume 5, Number 3. 231-241.
44. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
45. Brand-Miller J, Wolever TMS, Foster-Powell K, Colagiuri S. The new glucose revolution: the authoritative guide to the glycemic index. New York, NY: Marlowe & Company, 2003.

Revisión

Revising concepts of artificial nutrition in contemporary surgery: from energy and nitrogen to immuno-metabolic support

L. Gianotti¹ and M. Braga²

¹Department of Surgery. Milano-Bicocca University. S. Gerardo Hospital. Monza. Italy. ²Department of Surgery. S. Raffaele University. Milan. Italy.

Abstract

Profound changes in perioperative management, namely “fast track surgery” have been recently proposed. This is a bundle of various techniques used for subjects undergoing elective operations that allows an improved well-being, faster recovery, shorter hospitalization and better outcome. From a nutritional point of view this new approach translates into a more rapid return of bowel function and thus to safely tolerate oral re-feeding within 1-3 days even after major operations. Nevertheless, the classic indications for perioperative artificial nutritional support remain valid but they should now apply only to a minority of patients.

Extensive research in the last 20 years has clearly shown that modifying the composition of standard nutritional feeds by adding supernormal doses of specific substrates that have immuno-modulatory, anti-inflammatory, anabolic, and tissue protective ability often translates into improved surgical outcome. The most convincing and reproducible results were obtained on the reduction of infectious complication by the perioperative use of enteral formulas enriched with arginine and omega-3 fatty acids.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:56-67)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4935

Key words: *Surgery. Fast track. Artificial nutrition. Immunonutrition. Glutamine. Probiotics. Glucose metabolism. Outcome. Complications.*

Introduction

In the last years, profound changes in the perioperative management have been proposed and proven, in several randomized clinical trials, to be effective in

Correspondence: Luca Gianotti.
Department of Surgery (4.º piano B).
Ospedale San Gerardo.
Via Pergolesi, 33.
20052 Monza, Italy.
E-mail: luca.gianotti@unimib.it

Recibido: 1-VIII-2010.
Aceptado: 2-IX-2010.

REVISANDO LOS CONCEPTOS EN NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN LA CIRUGÍA CONTEMPORÁNEA

Resumen

Recientemente, se han propuesto cambios notables en el manejo perioperatorio, denominado «cirugía de curso rápido». Esto es un conjunto de técnicas diversas empleadas en individuos sometidos a cirugías programadas que permiten una mejora del bienestar, una recuperación más rápida, una hospitalización más corta y mejores resultados. Desde un punto de vista nutricional, este nuevo abordaje se traduce en una recuperación más rápida de la función intestinal y, por lo tanto, tolerar de forma segura la realimentación en 1-3 días, incluso después de intervenciones mayores. Sin embargo, las indicaciones clásicas del soporte nutricional artificial perioperatorio siguen siendo válidas pero serían aplicables hoy en día a una minoría de pacientes.

La extensa investigación de los últimos 20 años ha demostrado claramente que la modificación de la alimentación nutricional estándar añadiendo dosis supranormales de sustratos específicos que poseen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, anabólicas y protectoras de los tejidos a menudo se traduce en una mejora del resultado quirúrgico. Los resultados más convincentes y reproducibles se obtuvieron con la reducción de las complicaciones infecciosas mediante el uso perioperatorio de fórmulas enterales enriquecidas con arginina y ácidos grasos omega-3.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:56-67)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4935

Palabras clave: *Cirugía. Curso rápido. Nutrición artificial. Inmunonutrición. Glutamina. Probióticos. Metabolismo de la glucosa. Resultado. Complicaciones.*

enhancing patient recovery and improving outcome after surgery.¹⁻⁶ Most of these new protocols were originally proposed and implemented by Kehlet and colleagues.⁷⁻⁹ This innovative approach to patient care, namely “fast track surgery” is a bundle of various techniques used for subjects undergoing elective operations with the aim of controlling surgery-related stress response and organ dysfunction. The method includes several interventions. Among the most important are: use of epidural anaesthesia, minimally invasive surgical techniques, prevention of hypothermia and perioperative fasting, optimal pain control, intravenous fluid restriction, minimum use or early removal of drains,

naso-gastric tube, and catheters, early mobilization and ambulation.⁷⁻¹¹ From a nutritional point of view this approach allows a faster recovery of bowel function and thus the possibility to tolerate normal food by mouth within 1-2 days after colorectal surgery¹¹ and even 2-3 days after upper GI major operations.¹²⁻¹⁴ Consequently, the classic indications for perioperative artificial nutritional support, that howbeit remain valid, should now apply only to a minority of patients. These are predominantly subjects who are at high risk of developing complications after surgery, such as patients who have suffered substantial preoperative weight loss, have very low body mass index (BMI) or exhibit an hyper-inflammatory state. Once patients have developed complications impairing the resumption of oral feeding or affecting the metabolic homeostasis, artificial nutritional support is generally required.

The classic artificial nutritional support: energy and nitrogen substrates

Surgery, like any injury to the body, elicits a series of reactions including release of stress hormones and inflammatory mediators. This release of mediators to the circulation has a major impact on body metabolism. They cause catabolism of glycogen, fat and protein with release of glucose, free fatty acids and amino acids into the circulation, so that substrates are in part diverted from the purposes they serve in the non-stressed state (i.e. physical activity) to the task of raising an adequate organ function and healing response. For optimal organ function, rehabilitation and wound healing, the body needs to be nourished adequately to mobilise enough substrates, largely derived from muscle and adipose tissue, with nutritional support to allow synthesis of acute phase proteins, white cells, fibroblasts, collagen and other tissue components of the wounded area. Thus, in surgical patients the main goals of nutritional support are to reduce consumption of self energy stores and minimize negative protein balance, with the purpose of maintaining tissue and organ functions.

The preoperative nutritional support

It is now well established and documented that severe undernutrition is an independent factor for the occurrence of postoperative complications, as well as increased mortality, length of hospital stay, and sanitary costs.¹⁵⁻²⁰ Moreover, undernutrition is often associated with other diseases such as cancer, chronic inflammation or organ dysfunction which further expose patients to increased surgical risk.

A period of preoperative nutritional support of at least 7-10 days before surgery is recommended²¹⁻²³ if a patient exhibits one or more of the following conditions : weight loss > 15% within 3-6 months, BMI < 18 kg/m², albumin < 30 g/L (with no evidence of hepatic

or renal dysfunction), or grade C at the subject global assessment.²⁴

The postoperative nutritional support

Inadequate oral intake for more than two weeks after major operations is associated with a significant increase of morbidity and mortality.²⁵ Even shorter periods of starvation or insufficient caloric and protein intake are strongly correlated with worse surgical outcome.²⁶

Therefore, several guidelines²¹⁻²³ recommend to administer artificial nutrition immediately after surgery when patients are expected not to meet their caloric requirement within 7-10 days in the postoperative course independently from their preoperative nutritional status. Artificial nutrition is also recommended as soon as possible when a patient has developed complications impairing the resumption of oral feeding or affecting the metabolic homeostasis such as sepsis.

Striking scientific evidences offered by fast track surgery implementation have shown that oral re-feeding very shortly after major surgery is safe and feasible in most of the patients undergoing colorectal, gynaecologic, urologic and pelvic operations¹⁻¹¹ as well in upper gastrointestinal procedures such as laryngectomy with primary pharyngeal closure, gastric, pancreatic, and hepato-biliary resection.¹²⁻¹⁴ Thus, the number of patients routinely requiring postoperative nutritional support is progressively declining.

Oral intake can be carried out with normal food or liquid oral nutritional supplements (ONS) according to individual tolerance and gastrointestinal function.²⁶⁻³¹ ONS may have the advantages of having more calories and proteins than normal food for matching volume.

Nevertheless, there are clinical situations where early postoperative oral intake can be still contraindicated or difficult to achieve such as major trauma, unconsciousness states, swelling impairment, partial intestinal obstruction or prolonged ileus, or delayed gastric emptying. In these patients surgeons should consider the placement of a feeding jejunostomy or naso-jejunal tube at the time of surgery or in the postoperative course.

The route of feeding

When AN is indicated, the enteral route should be preferred to the parenteral one. This recommendation is now undersigned by all international guidelines²¹⁻²³ because enteral feeding is considered more physiological, cheaper, and associated with better outcome particularly in undernourished, critically ill and trauma patients.³²⁻³⁸ The use of total parenteral nutrition (TPN) should be restricted to the following circumstances: in undernourished patients in whom enteral nutrition is

not feasible or not tolerated; in patients with postoperative complications impairing gastrointestinal function who are unable to receive and absorb adequate amounts of enteral feeding for at least 7-10 days; in patients with suspected intestinal ischemia or hypoperfusion; in patients with high output (> 600 mL) intestinal fistulae.

The combination of enteral and parenteral nutrition should be considered in patients in whom at least 60% of energy needs cannot be met via the enteral route.

In completely obstructing lesions, surgery should not be postponed because of the risk of aspiration or severe bowel distension leading to bacterial translocation and peritonitis.

In patients with shock of any cause, AN (both enteral and parenteral) is not indicated until complete correction of the vital functions has been obtained.

Energy and nitrogen requirement

In acute and chronic disease the resting metabolic rate is elevated above the values calculated by the Harris-Benedict equations. The degree of hypermetabolism is on average not more than 110-120% of predicted.³⁹⁻⁴² Only during selected situations such as major burn injury, severe sepsis, and major trauma this value may be increased substantially to 160-180%.^{41,43-45}

Therefore, 25 kcal/kg of ideal body weight furnish an approximate estimate of daily energy expenditure and requirements, and under conditions of severe stress requirements may approach 30 kcal/kg of ideal body weight.

The main consideration when giving energy, particularly during parenteral nutrition is to avoid overfeeding.^{42,46,47} This is mostly true in severely undernourished subjects. To avoid this problem, calorie and nitrogen requirement should be calculated with indirect calorimetry or based on usual body weight. Moreover, in such cachectic patients care should be taken to increase the amount of calories and protein slowly to prevent the refeeding syndrome. Hyperalimentation is known to increase energy expenditure, oxygen consumption and carbon dioxide production^{48,49} and especially in patients with low cardiac and respiratory reserve these effects may be deleterious.⁵⁰ In addition, hyperalimentation may induce fatty liver and lead to hypertriglyceridemia with harmful effects on immune function. Thus, at present, it is recommended to maintain the glucose:fat calorie ratio at 60:40 or even 70:30 of the non-protein calories. When fluid restriction is indicated a 50:50 ratio is accepted.

It is well established that muscle protein degradation during stress conditions is regulated by pro-inflammatory modulators like tumour necrosis factor- α , interleukin 1, 6 and others, and therefore cannot be or only partially reversed by nutrition.⁵¹⁻⁵⁴ The value of nutritional support comes instead from its support of

protein synthesis in the muscle limiting net whole body protein loss, in the liver yielding acute phase proteins, and in the immune system yielding white cells crucial in the response to trauma or disease. As for energy need, protein/nitrogen requirement should be calculated on the basis of ideal body weight. Proteins and amino acids given enterally and parenterally are used by the host in part for anabolic pathways and to some extent to produce energy. Therefore, the caloric rate of nitrogen should be included in the calculation of the total calorie required.

In illness/stressed conditions a daily nitrogen delivery equivalent to a protein intake of 1.5 g/kg ideal body weight (or approximately 20% of total energy requirements) is generally effective to limit nitrogen losses.

The metabolic and immune support: the new targets of nutritional therapy

Although the above concepts and indications of classic AN remain valid, extensive clinical research in the last 20 years has clearly shown that perioperative administration of supernormal doses of specific nutritional substrates may have immuno-modulatory, anti-inflammatory, anabolic, and tissue protective ability and this often translate into improved surgical outcome when compared with standard nutritional formulas or traditional treatment protocols. For this reason this new area of nutritional therapy has been generically named immunonutrition or pharmaconutrition.

The use of preoperative carbohydrate load and glucose metabolism

Recent strong evidences show that fasting patient overnight before elective surgery is useless. In fact, free intake of clear fluids until 2 hours before anaesthesia is safe and beneficial in most of the subjects⁵⁵⁻⁵⁷ and does not increase the risk of aspiration except for those patients with impaired gastric outlet or proven gastroesophageal reflux. Allowing patients to drink relieves the feeling of thirst that many patients experience before surgery. Even more important are the metabolic effects of undergoing surgery in a non-fasted state.⁵⁸

A fed state may be induced prior to elective surgery by providing a carbohydrate load. The induced changes in metabolism upon entering surgery has been shown to have several effects on the response to the operation. In particular, studies have reported positive effects in the postoperative recovery period such as improved protein balance,⁵⁹ improved preservation of lean body mass⁶⁰ and muscle strength⁶¹ and reduced length of hospital stay after operation.^{62,63} Moreover, for those patients without contraindication to free intake of fluids, carbohydrate drinks has been also shown to minimise insulin resistance, postoperative hyperglycaemia, heighten insulin sensitivity, reduce stress

response, anxiety and postoperative nausea and vomiting in general and orthopaedic surgery, and to be cardioprotective in cardiac surgery.⁶⁴⁻⁶⁶ A recent large randomized trial by Mathur et al., did not confirm a beneficial role of preoperative carbohydrate loading on fatigue and discomfort, glucose metabolism, insulin resistance, muscle strength, protein synthesis and postoperative morbidity and length of hospitalization in abdominal surgery.⁶⁷

The overwhelming majority of the data available in this field is based on studies in non-diabetic patients.

When given orally, the drink is a mixture of complex carbohydrates, i.e. maltodextrins, in a concentration of about 12% in a volume of 400-800 mL and dispensed between the evening before operation and 2 hrs before anaesthesia induction.^{68,69}

For those who cannot eat or are not allowed to drink preoperatively for whatever reason, a glucose infusion at a rate of 5 mg/kg/min will have very similar effects on postoperative insulin resistance. When given intravenously, carbohydrate loading is achieved using a glucose solution with a higher concentration, usually 20%, to administer a sufficient quantity in a low volume to ensure a sufficient insulin response.⁷⁰ Studies where i.v. glucose loading or oral carbohydrate intake alone or in combination with other nutrients or insulin have been reviewed in more detail in recent years.^{58,62,71-78}

In patients with normal glucose tolerance, preoperative glucose administration will also ensure glycemic control when greater quantities of glucose are infused (i.e. earlier postoperative AN) without the development of hyperglycaemia.⁷⁹

Since hyperglycaemia is one of the most important independent factor for the development of postoperative complications (in particular infectious one),⁸⁰⁻⁸² it will be challenging to see, in future large randomized trial, if preoperative carbohydrate loading and subsequent better control of glucose metabolism will be associated with a significant decrease of septic morbidity after major elective surgery.

The use of nutritional substrates with immune modulating activity

Extensive laboratory and clinical research in the last 30 years has shown that there are nutritional substrates affecting the host response to injury. Among the most studied are: glutamine, arginine, and omega-3 fatty acids. Their mechanisms of action have been reviewed by several Authors.⁸³⁻⁸⁵

Formulas containing multiple substrates may have conceptual limitations. In fact, it is impossible to fully understand the potential mechanism of protection of these multiple component diets and to attribute a specific biologic effect to each single substrate. Moreover, it may be that a fix formulation is not the optimal one in all type of patients and in the various phases of the post-operative or post-injury course. Nevertheless,

pragmatically speaking it was important to test if the clinical use of these diets could offer some true outcome advantages over standard formulas.

The use of formulas enriched with different mixtures of such nutrients in the clinical arena is still under investigation, but there are now sufficient data to strongly suggest the routine use in some cohort of surgical patients.^{21,22,86-88}

Several Authors have consistently highlighted that some these new diets may improve host defense mechanisms and effectively modulate the inflammatory response.⁸⁹⁻⁹² In particular, patients receiving supplemented formulas had a significant higher lymphocyte T and B count and improved function, increased levels of immunoglobulins, CD4+ cells, IL-2 and its receptors, phagocytosis ability of macrophages, delayed-type hypersensitivity response to skin tests. Decreased plasma levels of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha) and eicosanoids, and nitrogen loss have been reported.

The first clinical experiences with immunonutrition were focused, for technical reasons, on postoperative infusion. A series of trials showed that this approach was moderately effective in reducing complications. Daly and colleagues, in two subsequent studies,^{90,93} were the first to report that the postoperative administration of an immune-enhancing formula, containing arginine, omega-3 fatty acids and RNA, significantly reduced the infection rate of more than 50% compared to standard enteral diets. However, in one of those studies,⁹⁰ the control diet was not isonitrogenous compared to the experimental formula. In three large subsequent trials⁹⁴⁻⁹⁶ these advantages on morbidity by postoperative immunonutrition were not fully confirmed. In particular, an Italian trial⁹⁴ showed 15% infectious complications in the group receiving immunonutrition and 23% in the group receiving the standard diet (p NS). Instead, the severity of the septic episodes (as measured by sepsis score) was significantly lower in the immunonutrition group than in the control group. Length of postoperative stay (LOS) was 16 days versus 19 days respectively (p = 0.01). More pronounced effects of postoperative immunonutrition were found in subgroups of high risk surgical patients such as malnourished or receiving homologous blood transfusion.⁹⁷ These results were confirmed in head and neck cancer patients.⁹⁸

A multicenter German trial⁹⁵ reported similar results, in a similar population, with an overall complication rate of 22% in the patients treated with postoperative enteral immunonutrition versus 31% in the control group (p NS). However, the Authors found, in the treated group, a significant reduction of infections occurring after postoperative 5. The mean LOS was shorter in the immunonutrition group than in the controls (27 versus 30.6 days).

An American trial by Heslin et al.⁹⁶ did not find any difference in postoperative complications by comparing groups of GI cancer patients postoperatively

treated with either immune-enhancing diet or simple crystalloid and fluid replacement. The treated patients had 44% complication rate *versus* 33% in the control group. Also the median LOS was similar in the two groups (11 *versus* 10 days respectively). It was noteworthy that in the treated group the average intake of immune-nutrients was very limited, approximately 30% of the nutritional goal.

More recent publications confirmed previous results showing that the benefits of postoperative administration of immune-enhancing diets compared to standard enteral feeds were sparse.^{99,100} Noteworthy, in a randomized study by Farreras et al.,¹⁰¹ patients with gastric cancer receiving postoperative enteral immunonutrition, exhibited an higher wound deposition of hydroxyproline (59.7 nmol *vs.* 28.0 nmol $P = 0.0018$) and a significant lower rate of surgical wound healing complications (0% *vs.* 26.7%; $P = 0.005$) when compared to patients fed with the control formula. These findings might also account for the lower rate of anastomotic leak found in patients treated with immunonutrition.⁸⁸

All the above trials underlined somehow the intrinsic limitation of the postoperative approach to the issue of enteral immunonutrition. If it is believed that these nutrients have pharmacological effects, it should be also clear that to obtain positive results, adequate plasma and tissue levels need to be accomplished at the time of operation and in the early postoperative course. Enteral nutrition requires a progressive increase of the infusion rate during the first 3-4 days after injury to be tolerated and reach the full strength. Thus, however enteral feeding is begun early postoperatively, the amount of immune-enhancing substrates given in the first days might be insufficient to elicit a prompt modulation of the host response. Yet, the first days after surgery represent the critical "window" for the development of infectious complications because during this period the injury-induced immunosuppression is maximal.

Conceptually a more rational approach is to anticipate the administration of immuno-enhancing diets before an operation to obtain efficacious concentrations of immunonutrients both at the time of surgical injury and in the early postoperative phase. This approach was technically possible when oral formulation of these feeds became available on the market.

In phase II RCTs¹⁰²⁻¹⁰⁴ patients receiving immunonutrition before and after surgery (perioperative approach) exhibited a more controlled postoperative depression of both polymorphonuclear cells and lymphocyte function, an attenuation of the post-operative exuberant inflammatory response and an improved intraoperative gut microperfusion and intramucosal jejunal pH. In patients perioperatively fed with a supplemented or a standard diet, our group also evaluated the *in vivo* intestinal tissue oxygen pressure that was measured during the entire surgical procedure and afterward. The results showed that immunonutrition was capable of markedly improving the splanchnic oxygen supply during surgery and throughout the 7 post-operative days.

These findings were probably due to adequate plasma and tissue concentrations of the immunonutrients already being available at the time of surgical stress and thus stimulated further trials to evaluate the possible benefit of perioperative immunonutrition on outcome.

A study by McCarter et al.¹⁰⁵ evaluated the effect of a seven-day preoperative oral supplementation with diets enriched either in arginine, arginine plus omega-3 PUFAs or placebo in patients scheduled to undergo surgery for GI cancer. They did not find any difference for T cell function, eicosanoid production, proinflammatory cytokine levels and postoperative infection rate among groups. The Authors themselves suggested that the small sample size (approximately 12 patients per group), the lack of demonstrability of correct oral intake and absorption of substrates, did not allow any firm conclusion. Different results were obtained in two large randomized controlled double-blind phase 3 trials, carried out in patients with gastrointestinal malignancy. The first study¹⁰⁶ enrolled 206 patients who were randomized to drink 1 liter/day of either a control diets or the same formula enriched with arginine, omega-3 fatty acids and RNA for 7 days before operation. Jejunal infusion with the same diets was started 6 hours after surgery and continued until postoperative day 7. Intent-to-treat analysis showed a 14% infectious complication rate in the supplemented group versus 30% in the control group ($p = 0.009$). LOS was 11 versus 13 days respectively. The second trial¹⁰⁷ was performed in 154 patients who were treated with a very similar perioperative nutritional protocol as above. Also in this study, significantly fewer infectious complications occurred in the immunonutrition group compared to the control group (14 *versus* 27; $p = 0.05$).

Some trials also addressed the cost-effectiveness analysis of immunonutrition because the high cost on these new enriched formulas represents a major concern and it may be considered a major drawback for their wide and routine use. In our study¹⁰⁸ the cost of perioperative immunonutrition was substantially higher than standard enteral diet (347 euros and 104 respectively). However, this additional cost of immuno-enhancing diet was largely overcompensated by the substantial reduction (about 2,400 euros per complication-free patient) of health care resources consumed to treat postoperative infections. Moreover, the total costs to manage postoperative complications represents a 7.5% consumption of the Disease-related-group reimbursement rate in the immunonutrition group versus 23.1% in the control group. These economic findings were consistent with the data reported in other studies.^{107,109} Yet none of the mentioned trials^{106,107} was designed to randomize separately malnourished and well-nourished patients. Thus, we run a subsequent post-hoc analysis showing that immunonutrition was effective in reducing post-operative complications regardless the baseline nutritional status. Moreover, we observed in an additional post-hoc analysis that the patients receiving only pre-operative

immunonutrition, because non-compliant to post-operative enteral infusion had a significant reduction of morbidity, suggesting that the simple pre-operative approach might be sufficient to improve outcome when compared to standard diet. To better understand the impact of perioperative immunonutrition on outcome, in both malnourished patients (weight loss > 10%) and well-nourished (weight loss < 10%) patients, we designed two new prospective studies. In the first trial¹¹⁰ well-nourished patients (n = 305) were randomized to receive: no peri-operative nutritional support (group A), only pre-operative oral immunonutrition (group B), or peri-operative enteral immunonutrition (group C). The overall postoperative morbidity was 31% in group A, 14% in group B, and 16% in group C (p = 0.03), and LOS was 14.0 days, 11.6, and 11.2 respectively (p = 0.01). The protective effect of preoperative immunonutrition was shown also in a subgroup of obese patients which should be considered at high surgical risk despite they do not experience weight loss. This is probably due to the ability of immunonutrients to control the metabolic syndrome and the hyperinflammatory state that characterize obese subjects.

In the second trial,¹¹¹ malnourished patients (n = 150) were randomized to receive three different nutritional regimens: only post-operative standard enteral nutrition (group A), pre-operative oral immunonutrition plus post-operative standard enteral nutrition (group B), or peri-operative enteral immunonutrition (group C). The results showed that the rate of complication was 42% in group A, 28% in group B, and 18% in group C (p = 0.02) and LOS was 15.3 days, 13.2, and 12.0 respectively (p = 0.01). These data suggest that the simple preoperative oral supplementation with immunonutrition is the optimal approach in well-nourished patients, while the perioperative treatment should be preferred in malnourished subjects.

A further cost-effectiveness analysis confirmed that preoperative immunonutrition in well-nourished patients

allowed a substantial and significant saving of health care resources when compared to standard treatment.¹¹²

In 2006 Waitzberg et al. performed a systematic review of published and unpublished clinical trials concerning the issue of immunonutrition.⁸⁸ The results are summarized in table I.

The advantages of pre- or perioperative immune-enhancing diets on surgical outcomes have been subsequently confirmed in several subsequent trials¹¹³⁻¹¹⁹ but not in others.¹²⁰

Also supernormal doses of glutamine, as a single key nutrient, has been studied extensively.

Exogenous glutamine supplementation might be important in critical, catabolic and stress conditions because there is a flux of endogenous glutamine from muscles to other tissues/organs with rapid cell turnover and metabolism, such as gut, bone marrow, brain, immune cells, and fibroblasts which use glutamine as their principal metabolic fuel.¹²¹ Patients receiving glutamine supplementation maintain glutamine tissue and plasma pool with improved immune response, increased protein synthesis, less negative nitrogen balance, preserved gut barrier structure and function, improved wound healing, reduced oxidative stress, and better glucose metabolism.¹²¹⁻¹²⁵ Clinical benefits of intravenous glutamine supplementation have been reported in elective surgery, however this regimen has been tested in few underpowered trials. From these studies, Novak et al.,¹²⁶ generated a meta-analysis with total of 220 elective surgical patients. They could demonstrate that the administration of glutamine dipeptide was associated with a significant reduction of complication rate (RR: 0.36, 95% CI: 0.14-0.92) and length of hospital stay (-3.54 days). A more recent meta-analysis by Zheng et al.,¹²⁷ included 5 trials with a total of 215 patients. The combined analysis indicated that the use of glutamine dipeptide significantly reduced postoperative infective events (OR: 0.24, 95% CI: 0.06-0.93, p = 0.04) and duration of hospitalization (-3.55 days). A third meta-analysis

Table I
Cumulative analysis of 14 studies comparing enteral immuno-nutrition (IMPACT[®]) with standard feeds.
Modified from Waitzberg DL et al.⁸⁸

	Pre-op		Peri-op		Post-op	
	Relative risk (95% CI)	P value	Relative risk (95% CI)	P value	Relative risk (95% CI)	P value
Abdominal abscess	0.44 (0.16-1.19)	0.11	0.43 (0.21-0.91)	0.03	0.48 (0.24-0.89)	0.04
Wound infection	0.56 (0.29-1.07)	0.08	0.61 (0.38-0.96)	0.03	0.81 (0.42-1.54)	0.52
Pneumonia	0.38 (0.18-0.83)	0.01	0.54 (0.34-0.87)	0.01	0.73 (0.41-1.30)	0.29
UTI	0.64 (0.28-1.47)	0.29	0.53 (0.23-1.19)	0.12	0.38 (0.12-1.06)	0.06
Sepsis	0.29 (0.05-1.71)	0.17	0.53 (0.22-1.27)	0.15	0.73 (0.27-1.94)	0.52
Overall infectious complications	0.42 (0.30-0.59)	<0.001	0.49 (0.39-0.62)	<0.001	0.56 (0.39-0.82)	0.003
Anastomotic dehiscence	0.51 (0.24-1.05)	0.07	0.52 (0.28-0.95)	0.03	0.69 (0.32-1.46)	0.32
Length of hospitalization	-3.4 days (-5.6/-1.2)	0.001	-2.4 days (-3.1/-1.7)	<0.001	-3.5 days (-5.1/-1.9)	0.006

UTI: urinary tract infection.

sis¹²⁸ evaluating studies performed in Asia and Europe reached similar conclusions.

More recently, glutamine supplementation was tested by Jo et al.,¹²⁹ after pancreatoduodenectomy in 60 patients and showed no clinical advantages in terms of postoperative morbidity. All patients had cancer, the vast majority of them were well-nourished, and the dose of free glutamine was 0.20 g/kg/day. Oguz and colleagues¹³⁰ used an association of high dose perioperative glutamine dipeptide (1g/kg/day) and enteral feeding in 109 patients undergoing elective colorectal surgery for cancer. Also in this report most of the patients had a normal nutritional status or mild malnutrition. They could show a significant reduction of wound infection and dehiscence and abdominal abscess formation with an associated reduction of hospitalization in the group receiving glutamine.

A large, Italian multicentre trial including 428 well-nourished patients candidate to elective major gastrointestinal surgery for cancer, did not confirm any clinical benefit of glutamine supplementation. Patients were randomized to receive either intravenous infusion of L-alanine-L-glutamine dipeptide (0.40 g/kg/day; equal to 0.25 g of free glutamine) (Ala-Glu group, n = 212), or no supplementation (control group, n = 216). Glutamine infusion begun the day before operation and continued postoperatively for at least five days. Overall postoperative complication rate was 34.9% in Ala-Glu and 32.9% in control group (p = 0.65). Infectious morbidity was 19.3% in Ala-Glu group and 17.1% in controls (p = 0.55). The rate of major complications was 7.5% in treated patients and 7.9% (17/216) in controls (p = 0.90). Mean length of hospital stay was 10.2 days vs. 9.9 days in treated and control subjects respectively (p = 0.90).¹³¹

The indication to glutamine supplementation in patients with severe weight loss and high risk of surgical morbidity still remains an open issue. They might represent cohorts with more elevated glutamine demand, increased glutamine metabolism, and/or baseline deficits.¹³² This subgroups of surgical patients may be more similar to critically ill and trauma patients in whom glutamine supplementation has been proven to decrease morbidity and mortality.¹³³⁻¹³⁵

The use of lipids in AN, particularly long-chain triglycerides (LCT), is not without metabolic effects. In fact, LCT may affect the physiologic response of the arterial vascular bed. Moreover, the consequences of n-6 poly-unsaturated fatty acids (PUFAs) administration on immune and inflammatory response remain controversial. A recent meta-analysis¹³⁶ did not support an immunosuppressive effect of n-6 PUFAs while other systematic review showed that they have a pro-inflammatory effect and trials tend to show lower complication rates in patients receiving PN containing fewer of these fatty acids.^{137,138}

In view of these considerations attempts have been made to reduce the long-chain PUFA content without a

net loss of lipid calories. This has been obtained by replacing part of the lipid by medium-chain triglycerides (MCT), by administering synthetic lipids which consist of a glycerol backbone randomly esterified with MCT or LCT, or by a substantial replacement with n-9 LCT (olive oil). All such emulsions contain lower amounts of n-6 fatty acids and appear to have fewer immunological effects.¹³⁸

Most of research has been focused on n-3 PUFAs which have a proven anti-inflammatory effect. In a blinded randomized trial by Kenler et al.¹³⁹ studied 50 patients who were jejunally fed either an enteral diet containing a fish oil/medium-chain triglyceride structured lipid or a isocaloric diet for 7 days postoperatively. A 50% decline in the total number of gastrointestinal complications and infections as well as an improved liver and renal function was observed in the treated group.

When associated with gamma linolenic acid and given enterally in ICU, n-3 PUFAs have been shown in prospective randomized trials to improve pulmonary inflammation, to shorten days on the ventilator and overall ICU stay.¹⁴⁰⁻¹⁴² In open label cohort studies, increasing dosage of n-3 PUFAs has been associated with reduced ICU stay following major abdominal surgery,¹⁴³ and in a randomised trial inclusion of n-3 PUFAs in PN was associated with reduced overall hospital stay.¹⁴⁴

Thus, at present there is some evidence that increasing the percent of lipids in favour of n-3 fatty acids particularly during TPN may benefit organ function and reduce length of stay in patients undergoing major surgery or admitted to the surgical ICU.¹⁴⁵ However, these trends will need to be substantiated in adequately powered randomised trials.

The use of prebiotics, probiotics and synbiotics

Prebiotics, probiotics, and synbiotics may all be beneficial for the host by improving the characteristics of indigenous microflora. The composition and the equilibrium of microbiota are known to influence important host activities among them the local immune response and several intestinal metabolic traits.¹⁴⁶⁻¹⁵¹

Despite, the effects of their administration has been intensively investigated *in vitro*, in animal models, in healthy volunteers, and in some human gastrointestinal diseases (i.e. inflammatory bowel diseases, alimentary allergy, infectious diarrhea, pouchitis, etc.)¹⁴⁷⁻¹⁵¹ little is known on the possible cross-interactions among treatment, changes of intestinal flora and local immune response in surgical patients. Prebiotics, probiotics and synbiotics enriched enteral formulas were used in patients candidate to gastrointestinal operations with the aim of affecting microbiota that contains bacteria responsible for postoperative infections. The results of randomized clinical trials are conflicting with significant reduction of infection rate in upper gastrointesti-

nal surgery¹⁵²⁻¹⁵⁴ and lack of clinical benefits in other type of operations and clinical settings.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ One trial by Reddy et al.,¹⁵⁸ was selective for colorectal patients. They reported a synergistic positive effect of synbiotics, neomycin and bowel preparation on the prevalence of enterobacteriaceae colonization and bacterial translocation but these events were not associated with a significant reduction of septic morbidity. These studies have been reviewed by Van Santvoort and colleagues.¹⁵⁹ Part of the inconsistency in surgical outcome may be the substantial difference in study design, dose and strain, duration, period and combination of treatments.

We recently evaluated whether probiotics given perioperatively in patients undergoing colorectal resection for cancer may adhere to the colonic mucosa, reduce concentration of pathogens in stools and modulate intestinal immunity.¹⁶⁰ Thirty-one subjects were randomly and blindly assigned to receive two doses/day either of placebo (group A; n = 10), or a mixture of *Bifidobacterium longum* (BB536) and *Lactobacillus johnsonii* (La1) (concentration 10⁷ CFU/dose; group B; n = 11), or the same mixture at a concentration of 10⁹ CFU/dose (group C, n = 10) for three days before and three days after operation. During operation colonic mucosa and stool samples were harvested to evaluate the presence of BB536 and La1 by random amplified polymorphism DNA method.

The results showed that BB536 was never found at any of time-point studied. At surgery, La1 was recovered in 6 of 10 patients in either stools or biopsy in group C, in 3 of 11 in group B, and none in group A (p = 0.02 C vs. A). There was a linear correlation between dose given and number of adherent *La1* (P = 0.01). The rate of mucosal colonization by enterobacteriaceae was 30% in C, 82% in B and 70% in A group (p = 0.03 C vs. B). Enterobacteriaceae count in stools was 2.4 ± 0.3 (log₁₀ scale) in C, 4.2 ± 0.4 in B, and 4.5 ± 0.2 in A. Same trend was observed for colonizing enterococci. We observed greater expression of CD3, CD4, CD8, naive and memory lymphocyte subsets in group C than A with a dose response trend (C > B > A). Treatment did not affect dendritic cell phenotype or activation, but after *ex vivo* stimulation with lipopolysaccharides, groups C and B had a lower proliferation rate compared to group A (P = 0.04). Moreover, dendritic phenotypes CD83-123, CD83-HLADR, and CD83-11c (markers of activation) were significantly less expressed in patients colonized with *La1* (p = 0.03 vs. not colonized).

At present there are stimulating but insufficient results to show consistent and reproducible benefits of prebiotics, probiotics and synbiotic administration in surgical patients. Further trials are warrant to understand if better results may be obtained by different single or mixture of probiotic strains, increased dose, prebiotics alone or synbiotic preparation, longer treatment period or different timing of administration. The future results should be taken in consideration before designing phase III trials.

Summary

Patients undergoing major abdominal operation may be safely and effectively managed with new protocols that avoid preoperative fasting and allow early return to oral feeding, enhance recovery and well-being, reduce hospitalization and improve outcome after surgery. These new strategies have substantially reduced the need of perioperative artificial nutritional support.

Evidences that nutritional formulas enriched with specific substrates may improve surgical outcome when compared to standard feeds, has profoundly changed the classic thought of simple perioperative energy and nitrogen support. The augmentation of the host immune response, the reduction of oxidative stress, the control of glucose metabolism, the protection of organ/tissue function, and the modulation of inflammatory response in the perioperative period should represent the new targets of nutritional therapy.

References

1. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 867-872.
2. Ionescu D, Iancu C, Ion D, Al-Hajjar N, Margarit S, Mocan L, Mocan T, Deac D, Bodea R, Vasian H. Implementing fast-track protocol for colorectal surgery: a prospective randomized clinical trial. *World J Surg* 2009; 33: 2433-2438.
3. Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology* 2009; 136: 842-847.
4. Serclova Z, Dytrych P, Marvan J, Nova K, Hankeova Z, Ryska OJ, Slegrova Z, Buresova L, Travnikova L, Antos F. Fast-track in open intestinal surgery: Prospective randomized study. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 618-624.
5. Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbølle P, Lund C, Mogensen T, Rosenberg J, Kehlet H. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection. A randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005; 241: 416-423.
6. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PHP, Dejong CHC, Von Meyenfeldt MF, Ubbinkl DT, Gouma DJ, Bemelman WA. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *British Journal of Surgery* 2006; 93: 800-809.
7. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78 (5): 606-17.
8. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008; 371: 791-793.
9. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-198.
10. Bisgaard T, Kehlet H. Early oral feeding after elective abdominal surgery—what are the issues? *Nutrition* 2002; 18: 944-948.
11. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004080.
12. Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce A, Di Carlo V. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008; 95 (11): 1387-93.
13. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, Tranø G, Sigurdsson HK, Horn A, Revhaug A. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2008; 247 (5): 721-9.

14. Seven H, Calis AB, Turgut S. A randomized controlled trial of early oral feeding in laryngectomized patients. *Laryngoscope* 2003; 113 (6): 1076-9.
15. Velanovich V. The value of routine preoperative laboratory testing in predicting postoperative complications: a multivariate analysis. *Surgery* 1991; 109: 236-43.
16. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 936-43.
17. Van Bokhorst-De van der Schuer, Van Leeuwen PA, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86: 519-27.
18. Rey-Ferro M, Castano R, Orozco O, Serna A, Moreno A. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition* 1997; 13: 878-81.
19. Mohler JL, Flanigan RC. The effect of nutritional status and support on morbidity and mortality of bladder cancer patients treated by radical cystectomy. *J Urol* 1987; 137: 404-7.
20. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007; 26: 698-709.
21. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Surgery. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 378-386.
22. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 224-244.
23. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26 (1 Suppl.): ISA-138SA.
24. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11 (1): 8-13.
25. Sandstrom R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Schersten T, Wickstrom I. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993; 217: 185-95.
26. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323 (7316): 773-6.
27. Jeffery KM, Harkins B, Cresci GA, Martindale RG. The clear liquid diet is no longer a necessity in the routine postoperative management of surgical patients. *Am Surg* 1996; 62 (3): 167-70.
28. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1995; 222 (1): 73-7.
29. Choi J, O'Connell TX. Safe and effective early postoperative feeding and hospital discharge after open colon resection. *Am Surg* 1996; 62 (10): 853-6.
30. Detry R, Ciccarelli O, Komlan A, Claeys N. Early feeding after colorectal surgery. Preliminary results. *Acta Chir Belg* 1999; 99 (6): 292-4.
31. Bronnimann S, Studer M, Wagner HE. Early postoperative nutrition after elective colonic surgery. *Langenbecks Arch Chir* 1998; 115: 1094-5.
32. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35 (12): 2018-27.
33. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992; 215 (5): 503-11.
34. Meyenfeldt von M, Meijerink W, Roufflart M, Builmaassen M, Soeters P. Perioperative nutritional support: a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 1992; 11: 180-6.
35. Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996; 39 (96): 833-5.
36. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Di Carlo V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001; 29 (2): 242-8.
37. Mack LA, Kaklamanos IG, Livingstone AS, et al. Gastric decompression and enteral feeding through a double-lumen gastrojejunostomy tube improves outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2004; 240 (5): 845-51.
38. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358 (9292): 1487-92.
39. Chiolerio R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 1997; 13 (Suppl. 9): 45S-51S.
40. Reid CL. Nutritional requirements of surgical and critically-ill patients: do we really know what they need? *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 467-72.
41. Zauner A, Schneeweiss B, Kneidinger N, Lindner G, Zauner C. Weight-adjusted resting energy expenditure is not constant in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 428-34.
42. Kan MN, Chang HH, Sheu WF, Cheng CH, Lee BJ, Huang YC. Estimation of energy requirements for mechanically ventilated, critically ill patients using nutritional status. *Crit Care* 2003; 7: R108-15.
43. Berger MM, Binnert C, Chiolerio R, Reeves C, Revelly JP, Cayeux MC et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1293-300.
44. Chiolerio R, Schutz Y, Lemarchand T, Felber JP, de Tribolet N, Freeman J. Hormonal and metabolic changes following severe head injury or noncranial injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 5-12.
45. Chiolerio RL, Breitenstein E, Thorin D, Christin L, De Tribolet N, Freeman J, et al. Effects of propranolol on resting metabolic rate after severe head injury. *Crit Care Med* 1989; 17: 328-34.
46. Alexander JW, Gonce SJ, Miskell PW, Peck MD, Sax H. A new model for studying nutrition in peritonitis. The adverse effect of overfeeding. *Ann Surg* 1989; 209: 334-40.
47. McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, Nicholson JF, Jimmerson SC, McConnell JW, Jung LY et al. Are patients fed appropriately according to their caloric requirements? *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 375-81.
48. Muller TF, Muller A, Bachem MG, Lange H. Immediate metabolic effects of different nutritional regimens in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 561-6.
49. Liposky JM, Nelson LD. Ventilatory response to high caloric loads in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 796-802.
50. Pimiento SK, Vergara A, Savino P, Rodríguez M, Escallon J. Hypocaloric support in the critically ill. *World J Surg* 1999; 23: 553-9.
51. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998; 26: 1529-35.
52. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 909-16.
53. Wolfe R, Goodenough RD, Burke JF, Wolfe MH. Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake. *Ann Surg* 1983; 197: 163-71.
54. Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, Ferrando AA, Wolfe RR. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery* 2000; 128: 312-9.
55. Maltby JRYP. Fasting from midnight – the history behind the dogma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 363-78.
56. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004423.
57. Ljungqvist O, Soreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003; 90: 400-6.
58. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 329-36.

59. Crowe PJ, Dennison A, Royle GT. The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984; 71: 635-7.
60. Yuill KA, Richardson RA, Davidson HI. The administration of an oral carbohydrate- containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively – a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 32-7.
61. Henriksen MG, Hessov I, Dela F, Hansen HV, Haraldsted V, Rodt SA. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 191-9.
62. Ljungqvist O. Preoperative nutrition – elective surgery in the fed or the overnight fasted state. *Clin Nutr* 2001; 20 (Suppl. 1): 167-71.
63. Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Preoperative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006; 8: 563-9.
64. Breuer JP, von Dossow V, Von Heymann C, Griesbach M, Von Schickfus M, Mackh E et al. Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 1099-108.
65. Lazar H, Phillippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ, Apstein C et al. Glucose–insulin–potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 354-60.
66. Oldfield GS, Commerford PJ, Opie LH. Effects of preoperative glucose–insulin–potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 874-8.
67. Mathur S, Plank LD, McCall JL, Shapkov P, McIlroy K, Gillanders LK, Merrie AEH, Torrie JJ, Pugh F, Koea JB, Bissett IP, Parry BR. Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 485-494.
68. Nygren J, Thorell A, Jacobsson H, Larsson S, Schnell PO, Hysten L et al. Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann Surg* 1995; 222: 728-34.
69. Wang ZG, Wang Q, Wang WJ, Qin HL. Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 317-327.
70. Wolfe RR, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. *Metabolism* 1979; 28: 210-20.
71. Ljungqvist O et al. Perioperative nutrition therapy – novel developments. *Scand J Nutr* 2000; 44: 3-7.
72. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 2000; 128: 757-60.
73. Ljungqvist O. To fast or not to fast? Metabolic preparation for elective surgery. *Scand J Nutr* 2004; 48: 77-82.
74. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 295-9.
75. Ljungqvist O. To fast or not to fast before surgical stress. *Nutrition* 2005; 21: 885-6.
76. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 255-9.
77. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. New developments facilitating nutritional intake after gastrointestinal surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 593-7.
78. Soop M, Nygren J, Ljungqvist O. Optimizing perioperative management of patients undergoing colorectal surgery: what is new? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12 (2): 166-70.
79. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, Clarke S, Thorell A, Nygren J et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91: 1138-45.
80. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 585-591.
81. Gustafsson UO, Thorell A, Soop M, Ljungqvist O, Nygren J. Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. *Br J Surg* 2009; 96: 1358-1364.
82. Turina M, Miller FN, Tucker CF, Polk HC. Short-term hyperglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms. *Ann Surg* 2006; 243: 845-853.
83. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr* 2007; 26 (5): 535-44.
84. Coster J, McCauley R, Hall J. Glutamine: metabolism and application in nutrition support. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13: 25-31.
85. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab* 2009; 55 (1-3): 123-39.
86. Strickland A, Brogan A, Krauss J, Martindale R, Cresci G. Is the use of specialized nutritional formulations a cost-effective strategy? A national database evaluation. *J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (1 Suppl.): S81-91.
87. Consensus recommendations from the US summit on immune-enhancing enteral therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25 (2 Suppl.): S61-3.
88. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, Mijares JM, Bihari D. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006; 30: 1592-1604.
89. Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162: 105-112.
90. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega 3 fatty acids in patients after operation. Immunologic metabolic and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-67.
91. Kemen M, Senkal M, Homann HH et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine, omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact®. *Crit Care Med* 1995; 23: 652-659.
92. Senkal M, Kemen M, Homann HH et al. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1995; 161: 115-122.
93. Daly JM, Weintraub FN, Shou J et al. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221: 327-338.
94. Gianotti L, Braga M, Vignali A et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignancy. *Arch Surg* 1997; 132: 1222-1230.
95. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U et al. Early postoperative enteral nutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1489-1496.
96. Heslin MJ, Latkany L, Lennig D et al. A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997; 226: 567-577.
97. Braga M, Gianotti L, Vignali A et al. Artificial nutrition after abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26: 24-30.
98. Riso S, Aluffi P, Brugnani M et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000; 19: 407-412.
99. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000; 21(4): 344-51.
100. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Kubisz A, Kowalczyk T, Gach T, Pach R, Szczepanik AM. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Ann Surg* 2008; 248 (2): 212-20.
101. Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr* 2005; 24 (1): 55-65.

102. Braga M, Gianotti L, Cestari A et al. Gut function, immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented formulas. *Arch Surg* 1996; 131: 1257-1265.
103. Gianotti L, Braga M, Fortis C et al. A prospective randomized clinical trial on perioperative feeding with arginine, omega-3 fatty acids, and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN* 1999; 23: 314-320.
104. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. *Nutrition* 1998; 14: 831-835.
105. McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME et al. Preoperative oral supplementation with immunonutrients in cancer patients. *JPEN* 1998; 22: 206-211.
106. Braga M, Gianotti L, Radaelli G et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. Results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999; 134: 428-433.
107. Senkal M, Zuntobel V, Bauer KH et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-1316.
108. Gianotti L, Braga M, Frei A et al. Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock* 2000; 14: 325-330.
109. Snyderman CH, Kachman K, Molseed L et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional support. *Laryngoscope* 1999; 109: 915-921.
110. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1763-70.
111. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137: 174-80.
112. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005; 21 (11-12): 1078-86.
113. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132: 805-14.
114. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg* 2006; 30 (7): 1284-9.
115. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg* 2009; 33 (9): 1815-21.
116. Giger U, Büchler M, Farhadi J, Berger D, Hüsler J, Schneider H, Krähenbühl S, Krähenbühl L. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery—a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (10): 2798-806.
117. Guenerhan Y, Koksul N, Sahin UY, Uzun MA, Ek ioglu-Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (4): 467-72.
118. Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, Bortoliero M, Barison P, Merigliano S. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2007; 21 (7): 1175-9.
119. Celik JB, Gezginç K, Özçelik K, Celik C. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30 (4): 418-21.
120. Helminen H, Raitanen M, Kelloso J. Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients. *Scand J Surg* 2007; 96 (1): 46-50.
121. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. *J Nutr* 2008; 138: S2025-2031.
122. Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG et al. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 59-70.
123. Furst P, Altheheld B, Stehle P. Why should a single nutrient-glutamine-improve outcome? *Clin Nutr* 2004; 1 (Suppl. 1): 13-15.
124. Wishmeyer PE. Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35 (Suppl. 9): S541-544.
125. Saito H, Furukawa S, Matsuta T. Glutamine as an immunoenhancing nutrients. *J Parent Enter Nutr* 1999; 23: S59-61.
126. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022-9.
127. Zheng YM, Li F, Zhang MM et al. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7537-41.
128. Jiang Z-M, Jiang H, Furst P. The impact of glutamine dipeptides on outcome of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials for Europe and Asia. *Clin Nutr* 2004; 1 (Suppl. 1): 17-23.
129. Jo S, Choi SH, Heo JS et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *World J Surg* 2006; 30: 1974-82.
130. Oguz M, Kerem M, Bedirli A et al. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 515-20.
131. Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L, for the GlutamItaly Research Group of the Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer. A randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2009; 250 (5): 684-690.
132. Van Acker BAC, Hulsewè KWE, Wagenmakers AJM et al. Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 790-795.
133. Houdijk APJ, Rijsburger ER, Jansen J et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 772-776.
134. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 598-604.
135. Estivariz CF, Griffith DP, Luo M, et al. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 389-402.
136. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, Roth E, Volk T, Bachmann L, Hiesmayr M. Effect of different lipid emulsions on the immunologic function in humans: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr* 2007; 26: 302-13.
137. Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg* 2001; 44: 102-11.
138. Wanten G. An update on parenteral lipids and immune function: only smoke, or is there any fire? *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006; 9: 79-83.
139. Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF et al. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg* 1996; 223: 316-333.
140. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral nutrition in ARDS study group. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-20.

141. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033-8.
142. Pontes-Arruda A, Arago AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-33.
143. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnoses-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972-9.
144. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicentre trial. *Crit Care Med* 2007; 35: 700-6.
145. Calder PC. Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. *Proc Nutr Soc* 2009; 68 (3): 252-60.
146. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J et al. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol* 2001; 41: 85-101.
147. Hopper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationship in the gut. *Science* 2001; 292: 1015-8.
148. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
149. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Immunol Rev* 2009; 9: 313-23.
150. Romeo J, Nova E, Wörnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz Ligia DE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp* 2010; 25 (3): 341-349.
151. Reid G, Jass J, Secubulsky M et al. Potential use of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 658-72.
152. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double blind trial. *Ann Surg* 2007; 246: 36-41.
153. Sugawara G, Nagino M, Nishio H et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006; 244: 706-14.
154. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 104-13.
155. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK et al. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004; 53: 241-5.
156. McNaught CE, Woodcock NP, Anderson ADG, et al. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 211-9.
157. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-9.
158. Reddy BS, Macfie J, Gatt M et al. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br J Surg* 2007; 94: 546-54.
159. Van Santvoort HC, Besselink MG, Timmerman HM et al. Probiotics in surgery. *Surgery* 2008; 143: 1-7.
160. Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, Gilardini C, Zonenschain D, Nespoli A, Braga M. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (2): 152-16.

Revisión

Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia

C. Cuerda¹, L. M. Luengo², M. A. Valero³, A. Vidal⁴, R. Burgos⁵, F. L. Calvo⁶ y C. Martínez⁷

¹Unidad de Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Unidad de Nutrición. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ³Unidad de Nutrición. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ⁴Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. León. ⁵Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. ⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. ⁷Unidad de Nutrición. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

Resumen

Introducción: En la diabetes mellitus existe un aumento del estrés oxidativo y una disminución de los sistemas de defensa antioxidante, que se han implicado en la etiopatogenia de la enfermedad y en la aparición de complicaciones crónicas.

Metodología: Realizamos una revisión no sistemática con el objetivo de evaluar la relación entre el estrés oxidativo y la diabetes, y los posibles efectos de los antioxidantes en la prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones

Resultados: Los estudios de intervención con diferentes combinaciones de antioxidantes no han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad cardiovascular y global en diferentes poblaciones, incluidos los pacientes con diabetes mellitus. Tampoco en estos estudios se ha demostrado un efecto beneficioso de estas sustancias en la prevención de la diabetes. La evidencia científica actual apoya que estas sustancias pueden disminuir la peroxidación lipídica, la oxidación de las partículas de LDL-colesterol y mejorar la función endotelial y la vasodilatación dependiente del endotelio, sin mejorar de forma significativa el control metabólico de estos pacientes.

Conclusiones: La evidencia actual no apoya la utilización de dosis altas de antioxidantes en la prevención y en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

(Nutr Hosp. 2011;26:68-78)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5115

Palabras clave: Estrés oxidativo. Diabetes mellitus. Antioxidante. Vitamina E. Vitamina C.

Introducción

Los seres vivos aerobios necesitan oxígeno para generar energía. El oxígeno puede reaccionar con otros elementos químicos, produciendo radicales libres. Estas sustancias son especies químicas que contienen uno o

Correspondencia: María Cristina Cuerda Compés.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid, España.
E-mail: mcuerda.hugm@salud.madrid.org

Recibido: 3-XI-2010.

Aceptado: 7-XI-2010.

ANTIOXIDANTS AND DIABETES MELLITUS: REVIEW OF THE EVIDENCE

Abstract

Introduction: An increase in the oxidative stress and a decrease in the antioxidant levels have been described in diabetic patients, that have been related with the etiopathogenesis of diabetes and its chronic complications.

Methods: We performed a non-systematic review to evaluate the relationship between oxidative stress and diabetes, and the possible effects of antioxidants in the prevention and treatment of diabetes and its complications.

Results: The intervention studies including different antioxidants have not demonstrated any beneficial effect on cardiovascular and global morbimortality in different populations, including diabetic patients. Neither of these studies has demonstrated a beneficial effect of antioxidant supplementation on the prevention of diabetes. According to these studies, these substances can decrease lipid peroxidation, LDL-cholesterol particles oxidation and improve endothelial function and endothelial-dependent vasodilatation, without significant improvement in the metabolic control of these patients.

Conclusions: The current evidence does not support the use of high doses of antioxidants on the prevention and treatment of diabetes and its complications.

(Nutr Hosp. 2011;26:68-78)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5115

Key words: Oxidative stress. Diabetes mellitus. Antioxidant. Vitamin E. Vitamin C.

más electrones desapareados en su órbita externa. Son inestables y muy reactivas, ya que una vez formadas pueden captar un electrón de otras moléculas cercanas. El organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante capaz de eliminar estos radicales libres, una vez formados. Estos incluyen enzimas como las superóxido dismutasas, las glutatión peroxidasas, la glutatión reductasa, la catalasa, las fosfolipasas y la poliADPribosa sintetasa, entre otras. Además, dispone de diferentes sustancias no enzimáticas como glutatión, taurina, coenzima Q, vitamina C, E y carotenoides.

En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la generación y degradación de radicales libres.

Cuando este equilibrio se rompe, bien por producción de radicales en exceso, bien por disminución de los sistemas de defensa, se origina lo que se conoce como daño oxidativo. Este daño se debe a la capacidad que tienen los radicales libres de actuar sobre las proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos de la célula. Cuando los radicales libres interactúan con estos componentes celulares, se originan alteraciones estructurales y funcionales. Como consecuencia de ello, se produce un deterioro de la homeostasis de la célula y la aparición de diferentes enfermedades crónicas, e incluso la muerte celular.

El estrés oxidativo se ha implicado en la patogénesis de la diabetes mellitus. El aumento de los radicales libres empeora la acción de la insulina a nivel periférico, contribuye a la disfunción de la célula beta pancreática^{1,2} y está implicado en el desarrollo de las complicaciones crónicas³⁻⁶. En pacientes diabéticos existe un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y oxidantes. Se ha demostrado una disminución de los niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes, de glutatión y de vitaminas antioxidantes. Por otro lado, existe evidencia de un aumento de la peroxidación lipídica mediada por radicales libres en estos enfermos.

Los antioxidantes de la dieta juegan un papel importante en la defensa frente al envejecimiento y frente a las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Estas sustancias inactivan los radicales libres implicados en el estrés oxidativo e impiden su propagación. La suplementación con antioxidantes naturales podría tener un efecto beneficioso por mejorar la morbimortalidad de los pacientes diabéticos^{7,8}, de tal forma que podrían prevenir y retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes⁹. Sin embargo, los resultados obtenidos con estas sustancias en los diferentes estudios de intervención han sido controvertidos. El objetivo de esta revisión ha sido analizar la evidencia científica disponible en relación al papel de diversos antioxidantes (vitamina E, vitamina C, betacaroteno, selenio, entre otros) en la diabetes mellitus.

Metodología

Se planteó una revisión no sistemática con el objetivo de evaluar la relación entre el estrés oxidativo y la diabetes, y los posibles efectos de los antioxidantes en la prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases Medline (PubMed) y Central (Cochrane Library). La estrategia de búsqueda de artículos sobre la relación entre estrés oxidativo y diabetes fue la siguiente: "Oxidative stress" AND "Diabetes Mellitus", y se obtuvieron 2.555 referencias. La estrategia de búsqueda sobre antioxidantes y estrés oxidativo en diabetes fue "Antioxidants" OR "Flavonoids" OR "Carotenoids" OR "Ubiquinone" OR "Selenium" OR "Zinc" OR "Chro-

mium" OR "Glycine" OR "Glutamine" OR "Vitamin E" OR "Ascorbic Acid" AND "Diabetes Mellitus." La búsqueda inicial obtuvo 7.393 artículos en Medline y 24 en la Cochrane Library.

Se realizaron dos procesos de filtrado, el primero automático, seguido de otro segundo manual mediante la lectura de la bibliografía obtenida. Se seleccionaron los artículos según los siguientes criterios: tipo de estudio (estudios clínicos, ensayos aleatorizados y controlados, estudios de casos y controles), otros tipos de publicación (metanálisis, guías de práctica clínica, revisión), sujetos (humanos, mayores de edad), idiomas (inglés, español) y tipo de revista (core clinical journals). El número de artículos tras el filtro automático fue de 48 y 41 respectivamente. Se completó el proceso con una búsqueda en racimo a partir de la bibliografía de las publicaciones halladas. El número final de artículos incluidos fue de 74.

Estudios realizados con antioxidantes en pacientes diabéticos

La mayoría de los estudios con antioxidantes se han realizado en población general y en pacientes con riesgo cardiovascular (diabéticos, hipertensos, fumadores...). Son menos los estudios que incluyen únicamente pacientes diabéticos, y dentro de ellos la mayoría están realizados en pacientes con diabetes tipo 2.

Hay dos tipos de estudios: epidemiológicos y de intervención. Los primeros se realizan en población general y relacionan los niveles de ingesta de ciertos antioxidantes con la morbimortalidad cardiovascular y por otras causas. Los estudios de intervención estudian el efecto de la suplementación de antioxidantes sobre la morbimortalidad cardiovascular o por otras causas, o el riesgo de desarrollar diabetes.

Otro grupo de estudios analizan el efecto de la administración de antioxidantes de forma puntual o por un período corto de tiempo, sobre diferentes componentes de la función endotelial, perfil lipídico, estrés oxidativo, etc.

A continuación, presentamos una revisión de los estudios encontrados sobre el efecto de los antioxidantes en pacientes con diabetes mellitus. Los hemos dividido teniendo en cuenta el tipo de antioxidante utilizado, si incluía o no vitamina E, y si ésta se administraba de forma aislada o combinada. Asimismo los hemos estructurado según el objetivo del estudio: morbimortalidad cardiovascular, prevención de diabetes, función endotelial y control metabólico. No hemos incluido como objetivos el cáncer, cataratas o degeneración macular.

Estudios con vitamina E aislada

La mayoría de los estudios realizados con antioxidantes tanto en población general como en diabéticos han utilizado la vitamina E aislada o en combinación

Tabla I
Estudios epidemiológicos en población general sobre vitamina E y morbimortalidad cardiovascular

Estudio	Resultado
<i>Nurses' Health Study</i> ¹⁰	RR de enfermedad coronaria de 0,66 (95% IC 0,50-0,87) para mujeres en el quintil superior de ingesta de vitamina E frente al quintil inferior
<i>Health Professionals' Follow-up Study</i> ^{11,12}	RR de mortalidad coronaria 0,68 (95% IC 0,42-1,11, hombres) y 0,34 (0,14-0,88, mujeres) para los tertiles extremos de ingesta de vitamina E
<i>Iowa Women's Study</i> ¹³	La ingesta de vitamina E, a diferencia de la vitamina E suplementada, se asociaba de forma inversa con el riesgo de muerte por enfermedad coronaria
<i>Losonczy et al.</i> ¹⁴	RR de mortalidad coronaria en ancianos 0,53 (0,34-0,84) y RR de mortalidad global 0,66 (0,53-0,83) para el grupo con mayor ingesta de vitamina E (en la dieta y en suplementos)

con otros antioxidantes. Las dosis de vitamina E empleadas son de 300 a 1800 UI al día, generalmente en forma de alfa-tocoferol.

Morbimortalidad cardiovascular

Los estudios epidemiológicos en población general muestran resultados positivos que correlacionan la ingesta de vitamina E con una menor morbimortalidad cardiovascular (tabla I)¹⁰⁻¹⁴. No hemos encontrado estudios que correlacionen la ingesta de vitamina E con la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

Por el contrario, los estudios de intervención no han demostrado un beneficio claro de la suplementación con vitamina E sobre la morbimortalidad cardiovascu-

lar ni en la población general ni en pacientes con riesgo cardiovascular o diabetes. En la tabla II se resumen los resultados de varios estudios¹⁵⁻¹⁹. Uno de ellos se realizó en mujeres sanas¹⁵, 2 en pacientes con enfermedad cardiovascular^{16,17} y otros 2 en pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes^{18,19}. Las dosis de vitamina E variaron entre 300 y 800 UI/día y el período de seguimiento entre 1,5 y 10 años.

Prevención de diabetes

La evidencia actual no apoya un efecto beneficioso de la suplementación de vitamina E en la prevención de la diabetes. En el Women's Health Study²⁰, que reclutó 38.716 mujeres sanas tratadas durante 10 años con

Tabla II
Estudios de intervención con vitamina E sobre morbimortalidad cardiovascular en diferentes poblaciones

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
<i>Women's Health Study</i> ¹⁵	39.876 mujeres sanas	600 UI de una fuente natural de vitamina E/48 h durante 10 años	RR de eventos CV mayores 0,93 (0,82-1,05), mortalidad CV 0,76 (0,59-0,98), cáncer 1,01 (0,94-1,08), mortalidad global 1,04 (0,93-1,16)
<i>Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)</i> ¹⁶	2002 pacientes con ECV	400 o 800 UI al día de alfa-tocoferol durante 1,5 años	RR de mortalidad CV y de IAM no fatal en el grupo tratado fue de 0,53 (0,34-0,83)
<i>El GISSI-Prevenzione trial</i> ¹⁷	3.658 pacientes con IAM previo	300 mg de vitamina E al día durante 3,5 años	RR para el combinado de mortalidad CV, IAM no fatal, AVE no fatal fue de 0,88 (0,75-1,04) y el RR de mortalidad CV 0,8 (0,65-0,99)
<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)</i> ¹⁸	9.541 pacientes con ECV o diabetes	400 UI alfa tocoferol al día durante 4,5 años	RR para el combinado IAM, AVE, mortalidad CV fue de 1,05 (0,95-1,16) No hubo tampoco diferencias en la incidencia de angina, ICC, mortalidad global, complicaciones de la DM o cáncer.
<i>HOPE and HOPE-TOO</i> ¹⁹	9.541 pacientes (HOPE) y 7.030 (HOPE-TOO) con ECV o DM	400 UI alfa tocoferol al día durante 7 años	Se observó un mayor riesgo de ICC 1,13 (1,01-1,26) y de hospitalización por ICC 1,21 (1-1,47) en el grupo tratado con vitamina E. No se observaron diferencias significativas en los eventos mayores CV, cáncer ni mortalidad por cáncer.

CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; AVE: accidente vascular encefálico; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; DM: diabetes mellitus. 1 UI de vitamina E equivale a 0,67 mg.

Tabla III
Estudios clínicos de suplementación con vitamina E sobre la función endotelial y vasodilatación dependiente del endotelio en diferentes poblaciones

<i>Estudio</i>	<i>Sujetos</i>	<i>Dosis y duración</i>	<i>Resultado</i>
<i>Simons et al.</i> ²⁴	20 sujetos asintomáticos	1000 UI/d de vitamina E durante 10 semanas	La suplementación no afectó a la vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a la hiperemia reactiva
<i>Kugiyama et al.</i> ²⁵	40 pacientes con dislipemia	300 UI/d de alfa-tocoferol durante 4 semanas	Mejóro la vasodilatación mediada por el endotelio y se asoció con una disminución de los TBARS
<i>Neunteufl et al.</i> ²⁶	22 fumadores sanos	600 UI de vitamina E al día durante 4 semanas	No mejoró la disfunción endotelial. Previno el descenso en la vasodilatación mediada por el endotelio en la arteria braquial inducida por el tabaco de forma aguda
<i>Motoyama et al.</i> ²⁷	60 pacientes con angina vasoespástica	300 mg de alfa-tocoferol durante 4 semanas	Mejóro la vasodilatación dependiente del endotelio y disminuyó los TBARS
<i>Skyrme-Jones et al.</i> ²⁸	41 DM tipo 1	1.000 UI de vit E durante 3 meses	Mejóro la vasodilatación mediada por el endotelio. Los niveles de vitamina E se correlacionaron con la mejoría del flujo y con los cambios en la oxidación de las LDL
<i>Economices et al.</i> ²⁹	89 DM tipo 1 y 2	1.800 UI/d de vitamina E durante 12 meses	Empeoramiento en la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y en la PA sistólica
<i>Paolisso et al.</i> ³⁰	40 DM tipo 2	600 mg de vit E durante 8 semanas	Mejóro de la reactividad braquial, junto a un descenso de los TBARS

TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; DM: diabetes mellitus.

ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/48 h, alfa-tocoferol 600 UI/ 48 h, ambos o placebo, no se observó un efecto significativo de la vitamina E en el desarrollo de diabetes tipo 2 (RR 0,95, IC 95% 0,87-1,05). Sólo se observó una reducción significativa marginal en el riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres asignadas al grupo de vitamina E sin historia familiar de diabetes (RR 0,88, IC 95% 0,78-1,00).

Función endotelial y actividad plaquetaria

En modelos animales, el alfa-tocoferol preserva la vasodilatación dependiente del óxido nítrico. En estudios *in vitro*, produce disminución en la expresión de moléculas de adhesión, en la adhesión de los monocitos al endotelio y mejora la vasodilatación mediada por el endotelio tras incubación con antioxidantes.

Además de los estudios *in vitro*, varios estudios clínicos apoyan este efecto beneficioso. Dos de ellos muestran que dosis altas de vitamina E disminuyen los marcadores solubles de activación endotelial como la P-selectina y reducen la adhesión de los monocitos en pacientes con hipercolesterolemia^{21,22} y en diabéticos²³.

Otros autores han estudiado el efecto de la administración de antioxidantes durante un tiempo variable (1-12 meses) sobre la vasodilatación dependiente del endotelio (tabla III)²⁴⁻³⁰.

En conjunto, la mayoría de estos estudios muestran un papel beneficioso de la vitamina E en la vasodilatación dependiente del endotelio en sujetos con riesgo cardiovascular como dislipemia, diabetes o enfermedad cardiovascular establecida. En alguno de ellos, la mejoría de la función endotelial se relacionó directamente con la reducción del estrés oxidativo, apoyando que el beneficio de la vitamina E sobre la función endotelial depende en parte de sus efectos antioxidantes.

Al menos tres estudios han investigado la influencia de la vitamina E sobre la función plaquetaria en diabéticos con diferentes resultados (tabla IV)³¹⁻³³. En dos de ellos^{32,33}, la suplementación con vitamina E produjo una disminución de la agregación plaquetaria.

Efectos sobre el control metabólico en pacientes diabéticos

Diferentes estudios han evaluado los efectos de la suplementación con vitamina E sobre el control glucémico, lipídico y el stress oxidativo en pacientes diabéticos³⁴⁻⁴⁰ (tabla V). En general estos estudios muestran que la suplementación con vitamina E disminuye la peroxidación lipídica y la oxidación de las lipoproteínas, sin mejoría significativa en el control glucémico, resistencia insulínica, perfil lipídico ni en la presión arterial en la mayoría de ellos.

Tabla IV
Estudios sobre el efecto de la suplementación con vitamina E sobre la función plaquetaria en diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Clarke et al. ³¹	58 DM	500 mg/d alfa-tocoferol, 500 mg/d de una mezcla de tocoferoles (60% como gamma-tocoferol) o placebo durante 6 semanas	El alfa-tocoferol disminuyó el gamma-tocoferol eritrocitario. El gamma-tocoferol aumentó el alfa-tocoferol. No cambios en la actividad plaquetaria
Gisinger et al. ³²	22 DM tipo 1	400 mg de alfa-tocoferol o placebo durante 4 semanas	Disminución significativa de la producción plaquetaria de TxA2 en respuesta al ADP y al colágeno
Colette et al. ³³	9 DM tipo 1 y 9 controles	1 g de vitamina E durante 42 días	Disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP y una reducción de la producción plaquetaria de TxB2 y malonil-dialdehído, sin cambios en el metabolismo lipídico

DM: diabetes mellitus; TxA2: tromboxano A2; ADP: adenosinfosfato; TxB2: tromboxano B2.

Tabla V
Estudios de los efectos de la suplementación con vitamina E sobre el control glucémico, perfil lipídico y stress oxidativo en pacientes diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Manzella et al. ³⁴	50 pacientes con DM tipo 2	600 mg de vitamina E durante 4 semanas	Incrementó los niveles de vitamina E y capacidad antioxidante total. Disminuyeron las catecolaminas, TBARS, HbA1c, HOMA. Mejoró el balance simpatovagal cardíaco
Wu et al. ³⁵	55 DM	500 mg de alfa-tocoferol, mezcla de tocoferoles o placebo durante 6 semanas	Diferentes efectos de ambos preparados sobre los niveles de neutrófilos, los marcadores del stress oxidativo, las citocinas, leucotrienos y PCR
Engelen et al. ³⁶	44 DM tipo 1	750 UI de alfa-tocoferol o placebo durante 1 año	Los niveles de vitamina E se doblaron a los 3 meses, sin cambios posteriormente. No diferencias en el perfil lipídico, HbA1c, presión arterial. Disminución de la oxidación de las LDL y VLDL in vitro
Ward et al. ³⁷	58 DM tipo 2	500 mg de alfa-tocoferol, 500 mg de una mezcla de tocoferoles (60% como gamma-tocoferol) o placebo durante 6 semanas	Aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, a pesar de una disminución de los F2 isoprostanos en plasma y orina
Park et al. ³⁸	98 pacientes con DM tipo 2	200 mg de alfa-tocoferol o placebo durante 2 meses	Asociación significativa entre la glucemia basal, HbA1c y los marcadores de stress oxidativo. Disminuyó la peroxidación lipídica, sin modificación en la SOD, catalasa y glutatión peroxidasa
Fuller et al. ³⁹	28 diabéticos tipo 1 y 2	1.200 UI de alfa-tocoferol o placebo durante 8 semanas	Disminución de la oxidación de las LDL, sin cambios en la HbA1c ni en la glicación de las proteínas
Ble-Castillo et al. ⁴⁰	34 mujeres con DM tipo 2	800 UI de alfa-tocoferol <i>versus</i> placebo durante 6 semanas	Disminuyó el MDA intraeritrocitario y mejoró la capacidad antioxidante total. Aumentó el colesterol total y disminuyó la Cu-Zn SOD

DM: diabetes mellitus; TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA: homeostatic model assessment; PCR: proteína C reactiva; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; SOD: superóxido dismutasa; MDA: malonil-dialdehído.

Tabla VI
Estudios de intervención con diferentes antioxidantes incluyendo vitamina E sobre morbimortalidad cardiovascular en diferentes poblaciones

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
<i>Linxian trial</i> ⁴¹	29.584 sujetos sanos	Retinil-palmitato 10.000 UI, óxido de zinc 45 mg, riboflavina 5,2 mg, niacina 40 mg, vitamina C 180 mg, molibdeno 30 mcg, beta-caroteno 15 mg, selenio 50 mcg, alfa-tocoferol 60 mg, durante 5,25 años	RR de mortalidad por AVE de 0,71 (0,5-1) para las personas que recibieron beta-caroteno, selenio, alfa-tocoferol, retinol y zinc
<i>SUVIMAX</i> ⁴²	13.741 sujetos sanos	120 mg de vitamina C + 30 mg de vitamina E + 6 mg de beta-caroteno + 100 mcg de Se + 20 mg de Zn, versus placebo, durante 7,5 años	RR de enfermedad CV isquémica de 0,97 (0,77-1,2)
<i>Alpha-Tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study (ATBC)</i> ⁴³	27.271 varones fumadores	50 mg vitamina E, 20 mg beta-caroteno, ambos o placebo, durante 6,1 años	RR de mortalidad coronaria fue de 0,92 (0,81-1,05) y el RR de mortalidad coronaria e IAM no fatal 0,96 (0,88-1,04)
<i>Heart Protection Study</i> ⁴⁴	20.536 pacientes con alto riesgo CV o DM	Vitamina E 600 mg, vitamina C 250 mg, beta caroteno 20 mg, o placebo, durante 5 años	No se observaron diferencias en la mortalidad global, CV o por otras causas, ni en morbilidad CV ni por cáncer
<i>POPADAD</i> ⁴⁵	1.276 DM tipo 1 y 2 con arteriopatía periférica	AAS con o sin una mezcla de antioxidantes incluyendo (200 mg de alfa-tocoferol, 100 mg de vitamina C, 25 mg de piridoxina, 10 mg de sulfato de zinc, 10 mg de nicotinamida, 9,4 mg de lecitina y 0,8 mg de Se) frente placebo, durante 6 años	El grupo tratado con AAS + AOX no mostró mejoría en la mortalidad CV, total, o morbilidad CV. El grupo de AOX solo tuvo un aumento de la mortalidad global (excluida la coronaria)

DM: diabetes mellitus; AVE: accidente vascular encefálico; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; AAS: ácido acetil salicílico; AOX: antioxidantes.

Estudios con varios antioxidantes que incluyan vitamina E

Morbimortalidad cardiovascular

El estudio epidemiológico de Losonczy et al. en ancianos, encontró que la ingesta o suplementación con vitaminas E y C produjo una mayor disminución del riesgo de mortalidad coronaria y global que de forma aislada, sugiriendo un efecto sinérgico de ambas vitaminas¹⁴.

Los estudios de intervención con diferentes pautas de antioxidantes incluyendo la vitamina E no han

demostrado beneficios en la morbimortalidad cardiovascular en sujetos sanos ni en pacientes con riesgo cardiovascular o diabetes (tabla VI)⁴¹⁻⁴⁵.

Prevención de diabetes

Los datos de los estudios disponibles no son concluyentes sobre los efectos de diferentes combinaciones de antioxidantes en la prevención de la diabetes (tabla VII)^{46,47}. En el estudio SUVIMAX se observó una correlación directa entre los niveles plasmáticos basa-

Tabla VII
Estudios sobre los efectos de la suplementación con antioxidantes incluyendo vitamina E sobre la prevención de la diabetes

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
<i>Song</i> ⁴⁶	8.171 mujeres con alto riesgo CV	8 brazos de tratamiento con diferentes combinaciones de vitamina C 500 mg, beta-caroteno 50 mg, vitamina E 600 UI y placebo, durante 9 años	Reducción significativa del riesgo de DM en el grupo tratado con vitamina C sin AF de hipercolesterolemia (RR 0,64, IC 95% 0,48-0,87)
<i>SUVIMAX</i> ⁴⁷	13.017 sujetos sanos	120 mg de vitamina C + 30 mg de vitamina E + 6 mg de beta-caroteno + 100 mcg de Se + 20 mg de Zn versus placebo, durante 7,5 años	Se observó una correlación directa entre los niveles basales de glucemia y Se, e inversa para los de vitamina C y beta-caroteno

DM: diabetes mellitus; TxA2: tromboxano A2; ADP: adenosinfosfato; TxB2: tromboxano B2.

Tabla VIII
Estudios sobre los efectos en la función endotelial de varios antioxidantes (incluyendo la vitamina E) en pacientes con riesgo cardiovascular o diabetes

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Seljeflot <i>et al.</i> ⁴⁸	41 fumadores con hiperlipemia	150 mg de vitamina C, 75 mg vitamina E, 15 mg beta-caroteno al día, durante 6 semanas	No demostró disminución en la concentración de moléculas de adhesión solubles
Neri <i>et al.</i> ⁴⁹	46 DM tipo 2 y 46 con IGT	300 mg de alfa tocoferol + 250 mg de vitamina C + 600 mg de Nacetil cisteína durante 15 días	Disminución de las VCAM-1, von Willebran, LDL oxidadas, malonil-dialdehído y un aumento de glutatión y del óxido nítrico
Nappo <i>et al.</i> ⁵⁰	20 DM tipo 2 y 20 controles	800 UI vitamina E + 1.000 mg vitamina C	La suplementación con vitaminas impidió el aumento de citocinas (TNF-alfa, IL-6), y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM) tras la dieta rica en grasa en el grupo control, pero no en los DM
Chui <i>et al.</i> ⁵¹	16 DM	1.000 mg de vitamina C + 800 UI de vitamina E	El grupo suplementado tenía mejor función endotelial tras una comida rica en grasa

DM: diabetes mellitus; IGT: intolerancia a la glucosa; VCAM: molécula de adhesión; ICAM: molécula de adhesión; LDL: lipoproteína de baja densidad; IL: interleukina; TNF: factor de necrosis tumoral.

les de glucemia y selenio, e inversa para los de vitamina C y beta-caroteno⁴⁷.

Función endotelial

Los estudios sobre función endotelial en pacientes diabéticos y con riesgo cardiovascular muestran en su mayoría una disminución en la producción de moléculas de adhesión en los pacientes suplementados. Además algunos autores han estudiado el efecto de la suplementación con antioxidantes sobre la función endotelial tras una comida rica en grasa. Estos estudios se resumen en la tabla VIII⁴⁸⁻⁵¹.

Otros estudios

Los resultados de la suplementación con antioxidantes en sujetos diabéticos sobre el estrés oxidativo, control glucémico y perfil lipídico se muestran en la tabla IX⁵¹⁻⁵⁴. En general, se observa una disminución de la peroxidación lipídica y de las LDL. En uno de ellos realizado con 2 fórmulas de nutrición enteral, una específica para diabetes que estaba enriquecida en antioxidantes y la otra una fórmula estándar, se observó una disminución significativa de la dosis total de insulina, glucemia basal y postprandrial, sin variaciones en los niveles de HbA1c ni en los lípidos en los sujetos trata-

Tabla IX
Otros estudios sobre suplementación con antioxidantes (incluyendo vitamina E) en pacientes diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Chui <i>et al.</i> ⁵¹	16 DM tipo 2	800 UI de vitamina E y 1.000 mg de vitamina C	Mejoraban los test de memoria tras la ingesta de una comida grasa
Anderson <i>et al.</i> ⁵²	20 DM tipo 2	24 mg de beta-carotenos + 1.000 mg de vitamina C + 800 UI de alfa tocoferol durante 12 semanas	En el estudio in vitro se observó una disminución de las LDL oxidadas y de los TBARS
Vincent <i>et al.</i> ⁵³	48 voluntarios con peso normal o sobrepeso	800 UI de vitamina E + 500 mg de vitamina C + 10 mg de beta-caroteno <i>versus</i> placebo, durante 8 semanas	El HOMA fue superior en los sujetos con sobrepeso y disminuyó con los antioxidantes. Disminuyeron las moléculas de adhesión y los hidroperóxidos lipídicos en los sujetos tratados, mientras que aumentó la adiponectina
Pohl <i>et al.</i> ⁵⁴	105 pacientes con HbA1c \geq 7% y/o glucemia basal > 120 mg/dl	Dieta enteral específica que incluía 250 mg de vitamina C, 100 mg de vitamina E, 10 mg de beta-caroteno y 300 mg de flavonoides/ 1.500 ml de fórmula, comparada con una fórmula isocalórica, isonitrogenada standard a 27 kcal/kg/d, durante 84 días	Disminución significativa de la dosis total de insulina, glucemia basal y postprandrial, sin variaciones en los niveles de HbA1c ni en los lípidos

DM: diabetes mellitus; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico; HOMA: homeostatic model assessment; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Tabla X
Estudios sobre prevención de diabetes con diferentes antioxidantes sin vitamina E

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
<i>Physicians' Health Study</i> ⁵⁵	21.468 varones	AAS, 25 mg/día de beta-carotenos, ambos o placebo, duración 12 años	No encontró diferencias en la incidencia de diabetes mellitus
<i>Nutritional Prevention of Cancer</i> ⁵⁶	1.202 personas con un bajo consumo de SE	200 mcg/día de selenio por vía oral, durante 7,7 años	Incrementó la incidencia de diabetes mellitus, con una hazard ratio de 1.55 (IC: 1.03-2.33)

AAS: ácido acetil salicílico.

dos con la dieta específica, si bien probablemente estos cambios se deban al efecto de la diferente composición de macronutrientes de ambas dietas⁵⁴.

Estudios con antioxidantes sin vitamina E

Estos estudios incluyen diferentes antioxidantes en dosis diarias variables: vitamina C 100-3000 mg, beta-caroteno 6-60 mg, Zn 10-30 mg, selenio 100-800 mcg, cromo 400-1.000 mcg, entre otros.

Morbimortalidad cardiovascular

No se han encontrado estudios sobre el efecto de la suplementación con antioxidantes (sin vitamina E) sobre la morbilidad cardiovascular en pacientes diabéticos entre las referencias evaluadas.

Prevención de diabetes

Los estudios disponibles no apoyan un efecto beneficioso de la suplementación con estos antioxidantes en la prevención de la diabetes⁵⁵. De hecho, la suplementación con algunos antioxidantes como el selenio parece asociarse a un aumento en el riesgo de esta enfermedad⁵⁶ (tabla X).

Función endotelial y actividad plaquetaria

En una revisión publicada por Brown y Hu en 2001⁵⁷, se repasan los resultados de varios estudios clínicos que examinan los efectos de distintos nutrientes sobre la función endotelial. En uno de ellos se ve cómo 2.000 mg/día de vitamina C durante 10 días en 10 fumadores disminuye la adhesión de los monocitos a los valores de los no fumadores⁵⁸.

Tabla XI
Efectos de diferentes antioxidantes distintos de la vitamina E sobre el stress oxidativo en la diabetes

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
<i>Anderson et al.</i> ⁵⁹	20 DM mal controlados	1.000 mg/día de vitamina C durante 2 meses	Disminución de los TBARS
<i>Roussel et al.</i> ⁶⁰	56 pacientes con DM mal controlada	30 mg/día de zinc <i>versus</i> placebo durante 6 meses	30% eran deficitarios de zinc al inicio del estudio. Disminuía la diferencia de TBARS entre los diabéticos y los controles del 36% al 50%
<i>Cheng et al.</i> ⁶¹	DM normoglucémicos	1.000 mcg/día de cromo <i>versus</i> placebo durante 6 meses	Los niveles de cobre eran entre un 25% y un 30% menores en los pacientes diabéticos al inicio del estudio. Los TBARS y el estado oxidativo total eran superiores en la DM y disminuían con la suplementación
<i>Anderson et al.</i> ⁶²	110 pacientes DM mal controlados y sujetos sanos	Zinc 30 mg/día y cromo 400 mcg/día, combinados o por separado frente a placebo, durante 6 meses	30% de los diabéticos tenían déficit de zinc y tenían niveles mayores de TBARS, que disminuían un 13.6% con la suplementación de zinc o cobre y un 18.2% al suplementar ambos a la vez, aproximándose los niveles a los de los sujetos sanos
<i>Neyestani et al.</i> ⁶³	35 DM tipo 2	Licopeno 10 mg/día frente a placebo durante 2 meses	Aumento de la relación entre la capacidad antioxidante total del suero y el malonil-dialdehído en el grupo del licopeno
<i>Mittermayer et al.</i> ⁶⁴	1.030 pacientes con DM tipo 2	Ácido lipoico frente a placebo durante 3 semanas	Disminuyeron los niveles de ADMA

ADMA: dimetilarginina asimétrica; DM: diabetes mellitus; TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico.

Tabla XII
Estudios realizados con vitamina C sobre la vasodilatación dependiente del endotelio en sujetos diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Anderson et al. ⁵⁹	20 DM mal controlados	1.000 mg/día de vitamina C durante 2 meses	Mejoró el flujo en la arteria braquial
Ting et al. ⁷⁰	11 pacientes con hipercolesterolemia	Vitamina C	Mejoraba la vasodilatación dependiente del endotelio, sin modificar la independiente de éste, en los sujetos diabéticos
Lu et al. ⁷¹	20 pacientes diabéticos tipo 2	3.000 mg de vitamina C versus placebo, durante 2 semanas	No encontró cambios en la reactividad microvascular

DM: diabetes mellitus.

Los resultados de los estudios con suplementación con antioxidantes sobre el estrés oxidativo y la función endotelial en los diabéticos se resumen en la tabla XI⁵⁹⁻⁶⁴. En ellos se pone de manifiesto el efecto positivo de estos antioxidantes sobre la disminución de los marcadores de peroxidación lipídica.

Respecto a la vasodilatación dependiente del endotelio, la mencionada revisión⁵⁷ evalúa cuatro ensayos clínicos controlados con placebo⁶⁵⁻⁶⁸, los tres últimos aleatorizados, realizados en un total de 93 sujetos sanos, fumadores, con insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica a los que se les administraron entre 500 y 2.000 mg de vitamina C diarios durante un periodo de entre 1 y 8 semanas y, en todos los casos excepto en el estudio realizado en fumadores⁶⁸, se vio una mejoría de la dilatación mediada por el flujo de las arterias braquial o radial.

En un estudio experimental⁶⁹, se administraron 2.000 mg/día de vitamina C a sujetos fumadores o no y en programa de by-pass coronario, y se logró un aumento de la superficie arterial tanto en fumadores como en no fumadores, pero fue mayor en el primer grupo. En una segunda fase del mismo estudio, se comparó la administración de vitamina C con la de diltiazem 120 mg/día en los pacientes pendientes de bypass coronario y se lograron mejores resultados en cuanto incremento de la superficie arterial con la vitamina C.

En la tabla XII se resumen los estudios realizados con vitamina C sobre la vasodilatación dependiente de endotelio en diabéticos, que muestran un efecto positivo de la misma^{59,70,71}.

Efectos sobre el control metabólico en pacientes diabéticos

Hay dos ensayos clínicos aleatorizados^{72,73} que evaluaron los efectos metabólicos de suplementar cromo en distintas dosis o cromo combinado con biotina a un total de 216 pacientes diabéticos tipo 2 y obtuvieron una disminución de la hemoglobina glicosilada de hasta 2%, la glucemia postprandial, la fructosamina, la insulinemia, el colesterol total, el cociente HDL/LDL, los triglicéridos y el índice de aterogenicidad.

En el ensayo clínico comentado anteriormente que estudió los resultados de suplementar zinc, cromo o ambos combinados frente a placebo⁶², no se obtuvieron cambios en la hemoglobina glicosilada ni otros parámetros de homeostasis de glucosa, al igual que en el ensayo en el que se suplementaba con 30 mg/día de zinc⁶⁰.

Se han encontrado ciertos beneficios metabólicos de suplementar con 3.000 mg/día de vitamina C a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un ensayo clínico referido anteriormente⁷¹, al obtenerse una tendencia a disminuir la hemoglobina glicosilada y el colesterol total en el grupo de vitamina C, aunque no hubo cambios en los niveles de interleukinas, proteína C reactiva ni en la oxidación de las partículas de LDL colesterol.

Por último, un estudio caso-control⁷⁴ evaluó el efecto sobre la oxidación del colesterol LDL de administrar 60 mg/día de beta-caroteno a 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y a 20 sujetos sanos durante 3 semanas. Los pacientes diabéticos tenían diferente composición lipídica del colesterol LDL, que se oxidaba más que en los controles sanos, y esta oxidación disminuía tras 3 semanas de suplementar con beta-caroteno.

Conclusiones

Aunque en la diabetes mellitus existe un aumento del estrés oxidativo y una disminución de los sistemas de defensa antioxidante, los estudios de intervención con diferentes combinaciones de antioxidantes no han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad cardiovascular y global en diferentes poblaciones, incluidos los pacientes con diabetes mellitus. Tampoco en estos estudios se ha demostrado un efecto beneficioso de estas sustancias en la prevención de la diabetes. La evidencia científica actual apoya que estas sustancias pueden disminuir la peroxidación lipídica, la oxidación de las partículas de LDL-colesterol y mejorar la función endotelial y la vasodilatación dependiente del endotelio, sin mejorar de forma significativa el control metabólico de estos pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Vegenat S.A. su iniciativa y apoyo en la realización de esta revisión

Referencias

1. Evans JL, Goldfine IP, Maddus BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signalling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
2. Robertson R, Harmon J, Oanh P, Poitout V. Beta cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 1): S119-24.
3. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
4. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetes vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (5 Suppl.): S35-42.
5. Yu Y, Lyons TJ. A lethal tread in diabetes, hyperglucemia, dyslipemia, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Med Sci* 2005; 330: 227-32.
6. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446-54.
7. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation on endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 71: 673-86.
8. Ceriello A, Testa R. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: S32-6.
9. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816-23.
10. Stamper MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
11. Rimm EB, Stamper MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-60.
12. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180-9.
13. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu J, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 115-62.
14. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 190-6.
15. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65.
16. Stephens NG, Parsons A, Schoefield PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-6.
17. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
18. HOPE investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
19. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338-47.
20. Liu S, Lee I, Song Y, et al. Vitamin E and risk of type 2 diabetes in the Women's Health Study Randomized Control Trial. *Diabetes* 2006; 55: 2856-62.
21. Devaraj S, Li D, Jialal I. The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function. Decreased lipid oxidation, interleukin 1beta, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest* 1996; 98: 756-63.
22. Davi G, Romano M, Mezzetti A et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97: 953-7.
23. Devaraj S, Cahan AV, Jialal J. Alpha-tocopherol supplementation decreases plasminogen activator inhibitor-1 and P-selectin levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002.
24. Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Stocker R, Celermajer DS. Vitamin E ingestion does not improve arterial endothelial dysfunction in older adults. *Atherosclerosis* 1999; 143: 193-9.
25. Kugiyama K, Motoyama T, Doi H et al. Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1512-8.
26. Neunteufl T, Priglinger U, Heher S et al. Effects of vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 277-83.
27. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1672-9.
28. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Barry KL, Meredith IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 94-102.
29. Economides PA, Khaodhiar L, Caselli A et al. The effect of vitamin E on endothelial function of micro- and macrocirculation and left ventricular function in Type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; 54: 204-11.
30. Paolisso G et al. Chronic vitamin E administration improves brachial reactivity and increases intracellular magnesium concentration in type 2 diabetic patients. *JCEM* 2000; 85: 109-15.
31. Clarke et al. Supplementation with mixed tocopherols increases blood serum and blood cell gamma-tocopherol but does not alter biomarkers of platelet activation in subjects with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 94-102.
32. Gisinger C, Jeremy J, Mikhailidis D, et al. Effect of vitamin E supplementation on platelet thromboxane A2 production in type 1 diabetic patients. Double-blind crossover trial. *Diabetes* 1988; 37 (9): 1260-4.
33. Colette C, Pares-Herbute N, Monnier L, Cartry E. Platelet function in type I diabetes: effect of supplementation with large doses of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 256-61.
34. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G. Chronic administration of pharmacological doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (6): 1052-7.
35. Wu JH, Ward NC, Indrawan AP et al. Effects of alpha-tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Clinical Chemistry* 2007.
36. Engelen W, Keenoy BM, Vertommen J, De Leeuw I. Effects of long-term supplementation with moderate pharmacologic doses of vitamin E are saturable and reversible in patients with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1142-9.
37. Ward NC, Wu JHY, Clarke MW et al. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2007; 25: 227-34.
38. Park S, Choi SB. Effects of alpha tocopherol supplementation and continuous subcutaneous insulin infusion on oxidative stress in Korean patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 728-33.
39. Fuller CJ, Chandalia M, Garg A, Grundy SM, Jialal I. RRR-alpha-tocopherol acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low-density-lipoprotein oxidative susceptibil-

- ity but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (5): 753-9.
40. Ble-Castillo JL, Carmona-Diaz E, Mendez JD, et al. Effect of alpha-tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005.
 41. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF Jr et al. Do nutritional supplements lower the risk of stroke or hypertension? *Epidemiology* 1998; 9: 9-15.
 42. Hercberg S, Galan P, Preziosi P et al. The SUVIMAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamin and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2335-42.
 43. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 668-75.
 44. Heart Protection Study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002; 360 (6): 23-33.
 45. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840 doi:10.1136/bmj.a1840.
 46. Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE. Effects of vitamin C and E and beta-carotene on the risk of type 2 diabetes in women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 429-37.
 47. Czernichov S, Couthouis A, Bertrais S, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SUVIMAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 395-9.
 48. Seljeflot I, Arnesen H, Bruide IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjemann I. Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 629-35.
 49. Neri S, Signorelli SS, Torrisi B et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clinical therapeutics* 2005; 27 (11): 1764-73.
 50. Nappo F, Esposito K, Cioffi M et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1145-50.
 51. Chui MH, Greenwood CE. Antioxidant vitamins reduce acute meal-induced memory deficits in adults with type 2 diabetes. *Nutrition Research* 2008; 28: 423-9.
 52. Anderson JW, Gowri MS, Turner J et al. Antioxidant supplementation effects on low-density lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutrition* 1999; 18: 451-61.
 53. Vincent HK, Bourguignon CM, Weltman AL et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58: 254-62.
 54. Pohl M, Mayr P, Mert-Roetzer M et al. Glycemic control in patients with type 2 diabetes with a disease-specific enteral formula: Stage II of a randomized, controlled multicenter trial. *JPEN* 2009; 33: 37-49.
 55. Liu S, Ajan U, Chae C, Hennekens C, Buring JE, Manson JE. Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282 (11): 1073-5.
 56. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 147 (4): 217-23.
 57. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-86.
 58. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996; 93: 1488-92.
 59. Anderson RA, Evans LM, Ellis GR et al. Prolonged deterioration of endothelial dysfunction in response to postprandial lipemia is attenuated by vitamin C in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23 (3): 258-64.
 60. Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Anderson RA. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2003; 22 (4): 316-21.
 61. Cheng HH, Lai MH, Hou WC, Huang CL. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J Agric Food Chem* 2004; 52 (5): 1385-9.
 62. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001; 20 (3): 212-8.
 63. Neyestani TR, Shariatzadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N. Physiological dose of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: a possible role in the prevention of long-term complications. *J Endocrinol Invest* 2007; 30 (10): 833-8.
 64. Mittermayer F, Pleiner J, Francesconi M, Woltz M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Transl Res* 2010; 155 (1): 6-9.
 65. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 97: 363-8.
 66. Gocke N, Keaney JF, Frei B et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 3234-40.
 67. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 99: 1156-60.
 68. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1616-21.
 69. Drossos GE, Toumpoulis IK, Katritsis DG et al. Is vitamin C superior to diltiazem for radial artery vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125 (2): 330-5.
 70. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95: 2617-22.
 71. Lu Q, Björkhem I, Wretling B, Diczfalussy U, Henriksson P, Freyschuss A. Effect of ascorbic acid on microcirculation in patients with Type II diabetes: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108 (6): 507-13.
 72. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (11): 1786-91.
 73. Geohas J, Daly A, Juturu V, Finch M, Komorowski JR. Chromium picolinate and biotin combination reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Am J Med Sci* 2007; 333 (3): 145-53.
 74. Levy Y, Zaltsberg H, Ben-Amotz A, Kanter Y, Aviram M. Dietary supplementation of a natural isomer mixture of beta-carotene inhibits oxidation of LDL derived from patients with diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab* 2000; 44 (2): 54-60.

Original

Adherence of pregnant women to dietary counseling and adequacy of total gestational weight gain

B. Della Líbera¹, M. Ribeiro Baião², M. M.^a A. de Souza Santos², P. Padilha¹, P. Dutra Alves¹ and C. Saunders¹

¹Departamento de Nutrição e Dietética. Instituto de Nutrição Josué de Castro. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro. RJ. Brasil. ²Departamento de Nutrição e Social e Aplicada. Instituto de Nutrição Josué de Castro. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro. RJ. Brasil.

Abstract

Introduction: in scientific literature there are not published researches which have used a validated assessment method of adherence to dietary counseling capable of being reproduced.

Objective: to evaluate the adherence of pregnant women to dietary counseling during the prenatal period using a validated instrument according to the outcome of total gestational weight gain.

Methods: two hundred and eight adult pregnant women participated in the research. The instrument for adherence classification to dietary counseling was elaborated according to four evaluation criteria: food quantity and quality, meal pattern and adjustment to weekly weight gain. We classified as poor adherence when zero-one criterion was observed, good adherence when 2-3 aspects were observed and excellent when the amount was 4 aspects.

Results: Pregnant women with good or excellent adherence had a higher adjustment proportion of the total gestational weight gain in comparison to those who presented poor adherence in the second and fourth visits, respectively ($p < 0.006$; $p < 0.007$). Women with poor adherence to dietary counseling in the second visit presented about three times more chances of having poor adherence in the fourth visit (OR = 3.11; CI = 1.46-6.36).

Conclusion: Adherence of pregnant women to dietary counseling had a positive association with the adjustment of total gestational weight gain.

(Nutr Hosp. 2011;26:79-85)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4642

Key words: *Pregnant women. Counseling. Weight gain. Pregnancy nutrition.*

Correspondence: Beatriz Della Líbera.
Departamento de Nutrição e Dietética.
Instituto de Nutrição Josué de Castro.
Centro de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Rua Maestro Arturo Toscanini, 145/201.
CEP 21910-260 Tauá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: bdellalibera@hotmail.com

Recibido: 13-XII-2009.
1.^a Revisión: 29-XII-2009.
Aceptado: 6-I-2010.

ADHESIÓN DE GESTANTES A LOS CONSEJOS DIETÉTICOS Y ADECUACIÓN DEL AUMENTO DE PESO EN TODA LA GESTACIÓN

Resumen

Introducción: en la literatura científica no se han publicado investigaciones que han utilizado un método validado de evaluación de la adhesión de gestantes a los consejos dietéticos.

Objetivo: evaluar la adhesión de gestantes a los consejos dietéticos, durante periodo prenatal, mediante un instrumento válido según los resultados del aumento de peso en toda la gestación.

Métodos: participaron de la encuesta 208 gestantes adultas en el período entre 2005 y 2006. El instrumento para la clasificación de la adhesión fue elaborado partiendo de 4 criterios de evaluación: cantidad, calidad alimentar, padrón de comidas, la adecuación de ganancia de peso semanal. Se clasificó como baja adhesión cuando se observó entre 0 y 1 criterios, como buena adhesión, entre 2 y 3 criterios, y óptima con 4 criterios.

Resultados: las gestantes con buena u óptima adhesión tuvieron una mayor proporción de adaptación del aumento de peso total durante la gestación, comparándose con las que presentaron baja adhesión ($p < 0,006$; $p < 0,007$). Las mujeres con baja adhesión en la segunda consulta presentaron 3 veces más probabilidad de tener baja adhesión en la cuarta consulta (OR = 3,11; IC = 1,46-6,36).

Conclusiones: la adhesión de las gestantes tuvo asociación positiva con la adaptación precoz al aumento de peso total durante la gestación, demostrando la importancia del cuidado alimentar precoz, fundamento de la aduertencia dietética.

(Nutr Hosp. 2011;26:79-85)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4642

Palabras clave: *Gestantes. Consejería. Aumento de peso. Alimentación prenatal.*

Abbreviatures

BMI: Body Mass Index.
CI: Confidence Interval.
GD: Gestational Diabetes.
HSP: Hypertensive Syndromes of Pregnancy.
IUT: Infection of Urinary Tract.
OD: Odds Ratio.
SGA: Small for Gestational Age.
SD: Standard Deviation.
VAD: Vitamin A Deficiency.

Introduction

Some of the goals of larger global concerns in the areas of health and reproductive rights are to improve maternal health and to prevent avoidable deaths. In view of the actual world panorama where nearly 585,000 women die annually on account of pregnancy, childbirth and postnatal complications —99% of these deaths occur in developing countries, including Brazil—the necessary and effective strategies to decrease and prevent maternal deaths¹ have been more and more discussed.

Literature is consensual in recognizing the protective effect of prenatal care for maternal and neonatal health, which comprehends a set of actions addressed to risk reduction and severity of morbidity and mortality for the mother-child relationship.²⁻⁴ The efficacy of nutritional assistance during the prenatal period has already been suggested by a rising number of works which attest the benefits of adequate nutrition to pregnancy outcome.⁵⁻⁷

In the area of nutritional assistance, dietary counseling may be understood as discussed and negotiated guidelines of food and nutrition which aim the making of autonomous decisions related to behavior and food practices. Besides the more objective and quantified issues which embody the nutrition conduct itself, in prenatal context, the dietitian acting as a counselor may create a welcoming environment to allow the discussion of subjective issues inherent to the act of eating during the gestational period, hence contributing with a large adherence of pregnant women to nutrition guidelines.^{8,9}

Up to the present moment, published researches which propose methods of adherence assessment related to any type of nutrition intervention are still scarce mainly when this intervention concerns the gestational period. Adherence assessment is an extremely relevant study area. In scientific literature, some assessment studies addressed to pregnant women were developed using different methods which took into account the need of elaboration, implementation and validation of actions which promote the effective incorporation of healthier food practices.¹⁰⁻¹²

In scientific literature there are not published researches which have used a validated assessment

method of adherence to dietary counseling capable of being reproduced. Taking this into consideration, the aim of the study was to evaluate the adherence of pregnant women to dietary counseling through the elaboration of an instrument to be validated according to the total gestational weight gain outcome.

Materials and methods

This is a cross-sectional study conducted with 208 adult pregnant women attended in a public maternity hospital in the municipality of Rio de Janeiro in the period of 2005-2006 who participated in the research entitled “Impact assessment of prenatal nutritional assistance on obstetric outcomes”.¹³ Inclusion criteria were: adult women (≥ 20 years old) without chronic diseases, with the beginning of prenatal assistance before 16 weeks of gestation and one fetus pregnancy.

This study was approved by the Ethics Committee of the Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira at the Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ and all participants signed the Free and Informed Term of Consent.¹⁴

Data collection was conducted by trained and supervised researchers. Data concerning socio-demographic and obstetric characteristics of the newborn and of nutritional and prenatal assistance were collected at the time of the visits to the dietitian through interviews and assessment of the subjects' records.

As regards socio-demographic characteristics the following variables were considered: marital status, schooling degree, skin color, per capita family income, use of cigarette, alcohol and illicit drugs during pregnancy. Basic sanitation condition was considered adequate when the pregnant woman reported access to potable water, public sewage system, and waste collection.

The variables related to the current pregnancy, to the newborn, to obstetric and prenatal assistance characteristics were pre-gestational BMI, total gestational weight gain, birthweight, birthweight adequacy, gestational age at delivery, digestive symptomatology, gestational intercurrent according to the criteria of the Ministry of Health¹³, number of pregnancies and number of prenatal visits to the doctor and to the dietitian. For anemia diagnosis the hemoglobin values of < 11.0 g/dl³ were considered, and the standardized interview for gestational night blindness was applied¹³ for identification of vitamin A deficiency (VAD).

To the purpose of developing prenatal dietary counseling, some principles were applied by the research team, such as to know the life history of the pregnant woman; to know how to listen; to show interest; to create and maintain a bond; to make dialogue possible; to communicate using an accessible language; to encourage; to pay compliments; and to suggest instead of imposing.^{8,9} Such principles were included in the individual visits to the dietitian, and a minimum amount of

four visits along pregnancy was established and they should begin at the same time of prenatal care at the unit.

During the visits, nutritional assessment was conducted providing elements to an individual dietary guideline which consisted in a food bulletin based on the measurement of the total energetic value,^{15,16} the need of macro and micronutrients and the pregnant woman habits and food preferences, besides her economic, social and cultural possibilities. Recommendations for digestive symptoms, gestational interurrences, nutrition deficiencies or any other aspect related to the nutritional area were also carried out.¹³

Adherence assessment was performed through an interview with pregnant women. In this interview the habitual feeding related to the period that was between the last visit and the subsequent one was questioned, and the information reported by the client was compared to the contents of the nutritional orientation bulletin. Assessed criteria were quantity (of the used food servings), quality (intake frequency of the food groups), meal patterns (considering the number and hours of the meals, their composition and food substitution by items belonging to the same group) and adequacy of weekly weight gain in comparison to the weekly weight gain measured in the previous visit. We consider as adequate the weekly weight gain up to 20% above or below the planned gain, and inadequate when this condition was not met.

After the individual analysis of each of the four items described previously, adherence was classified as poor (0 to one observed criterion), good (two-three criteria) or excellent (four criteria).

Adequacy of weekly and total gestational weight gain was conducted based on the proposition of the Ministry of Health³ for each range of pre-gestational body mass index (BMI).^{17,18} The cutoff points according the BMI categories were < 18,5 kg/m² – underweight; 18,5-24,9 kg/m² – normal; 25-29,9 kg/m² – overweight and ≥ 30,0 kg/m² – obese, and the range of weight gain for each category were 12,5-18 kg, 11,5-16 kg, 7-11,5 kg, and 7 kg, respectively.

For the validation study of the adherence of pregnant women to nutritional guidelines, the association between adherence and the adequacy of total gestational weight gain outcome was verified.^{10-12,19} For the purpose of statistical measures, the good and excellent categories were grouped into a single category (good).

The instrument of data collection was pre-tested in the pilot study in a sample of 26 women with characteristics similar to those of the studied population. Data collected in this stage were not incorporated in the final sample of the study.

In the exploratory data analysis, the measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation – SD) for numerical variables and frequency distribution for the categorical variables were calculated. The Chi-square test was applied and the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI) were mea-

sured in order to verify the association among categorical variables. A 5% significance level was considered in the overall analyses. Analyses were carried out in the SPSS software program for Windows v.13.

Results

The pregnant women who participated in this study presented mean age of 27.3 years (SD = 4.8), most of them were not white (62.8%), the mean per capita family income was 1.88 minimal wages (SD = 4.65), and 88% were married or lived with a companion. Maternal socio-demographic characteristics are shown in table I.

43.5% of women had an adequate total gestational weight gain (table II). The mean of visits to prenatal assistance was 9.02 (SD = 1.74) and to prenatal nutritional assistance, 4.12 (SD = 1.67).

Table I
Frequency of maternal socio-demographic characteristics

<i>Characteristics</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Marital status</i>		
Married or lives with stable companion	183	88.0
Does not live with stable companion	25	12.0
<i>Schooling degree</i>		
Illiterate	2	1.0
IES	59	28.4
CES	22	10.6
IHS	44	21.2
CHS	59	28.4
HE	22	10.6
<i>Skin color</i>		
White	77	37.0
Black	36	17.3
Mulatto	69	33.2
Other	26	12.5
<i>Per capita family income</i>		
< 1 MW	59	29.1
1 ≥ MW < 2	85	41.9
2 ≥ MW < 3	40	19.7
3 ≥ MW	19	9.4
<i>Use of smoking</i>		
Yes	6	2.9
No	202	97.1
<i>Use of alcohol</i>		
Yes	12	5.8
No	196	94.2
<i>Use of illicit drugs</i>		
Yes	1	0.5
No	207	99.5
<i>Sanitary conditions</i>		
Adequate	205	98.6
Inadequate	3	1.4

IES: Incomplete elementary school; CES: Complete elementary school; IHS: Incomplete high school; CHS: Complete high school; HE: Higher education (colleges and universities); MW: Minimal wage.

Table II
Frequency of characteristics of current gestation and of the newborn

Characteristics	n	%
<i>Classification of PGNS according to pre-gestational BMI</i>		
Low weight	27	13.1
Normal	141	68.4
Overweight	22	10.7
Obesity	16	7.8
<i>Adequacy of total gestational weight gain</i>		
Below	31	15.0
Normal	90	43.5
Above	86	41.5
<i>Adequacy of birthweight</i>		
< 2.5 kg	11	5.4
≥ 2.5 kg	193	94.6
<i>Gestational age at birth according to somatic Capurro method (weeks)</i>		
< 37	7	3.7
≥ 37	182	96.3

PGNS: Pre-gestational nutritional status; BMI: Body Mass Index.

As regards digestive symptoms, the most commonly reported were nausea (66.6%), pyrosis (57.9%) and constipation (55.2%).

Concerning gestational interurrences, anemia was the most prevalent one and was diagnosed in 16.8% of the pregnant women along pregnancy, followed by infection of the urinary tract (IUT: 6.8%); hypertensive syndromes of pregnancy (HSP: 5.8%); and gestational diabetes (GD: 1.8%). Moreover, a percentage of 6.2% of gestational night blindness was verified.

Figures 1 and 2 show the adequacy frequency of total gestational weight gain according to adherence in the second and fourth visits. We observed that in both visits the pregnant women who presented an adherence classified as good or excellent, as regards the nutritional follow-up, showed a higher proportion of adequacy of total gestational weight gain in comparison to those who presented a poor adherence.

It was not observed association between adherence to dietary counseling in 2nd or 4th visits with the nutritionist and socio-demographic characteristics, respectively.

Table III
Association between adherence in the 2nd and 4th nutrition visits

Adherence in the 2 nd visit	Adherence in the 4 th visit		Total	Odds Ratio (95% CI)
	Poor n %	Good n %		
Poor n (%)	51 (56.7)	39 (43.3)	90	3.11 (1.46-6.36)
Good n (%)	15 (30.0)	35 (70)	50	1.00
Total n (%)	66 (47.1)	74 (52.9)	140	

CI: Confidence Interval.

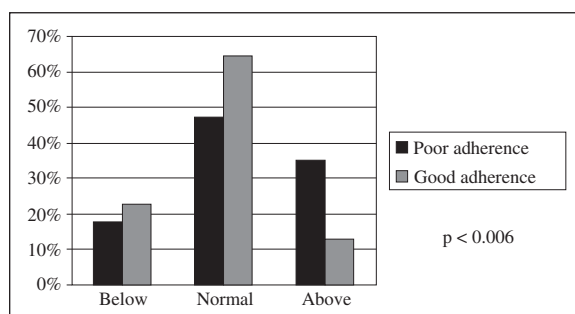


Fig. 1.—Proportion of adequacy of total gestational weight gain in the 2nd nutrition visit.

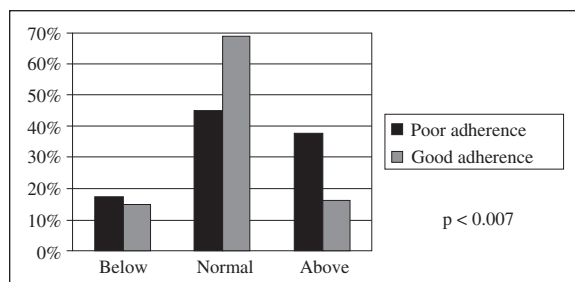


Fig. 2.—Proportion of adequacy of total gestational weight gain in the 4th nutrition visit.

It implies that adherence was independent of marital status ($p = 0.201$; $p = 0.730$), schooling degree ($p = 0.690$; $p = 0.076$), skin color ($p = 0.388$; $p = 0.466$), per capita family income ($p = 0.269$; $p = 0.438$), use of cigarette ($p = 0.07$; $p = 0.070$), alcohol ($p = 0.267$; $p = 0.629$) and illicit drugs ($p = 0.477$; $p = 0.299$) and basic sanitation condition ($p = 0.215$; $p = 0.960$) during pregnancy.

In table III is shown the association between adherence in the second and fourth visits to the dietitian. It is shown that women who presented poor adherence in the second visit had about three times more chances of presenting poor adherence in the fourth visit.

Discussion

Literature is consensual in demonstrating the protective effect of nutritional status adequacy on the mother-child health.^{19,20}

Regarding the care towards pregnant women, the main objective of nutritional assistance addresses the maintenance and recovery of their nutritional status, as well as prevention of interurrences and promotion of a favorable obstetric outcome.²¹ In this way, this study aimed to verify to what extent pregnant women followed their personalized dietary planning, organized in a harmonious and balanced way in every meal and distributed in different timetables along the day.

In this study, a statistically significant increase ($p = 0.000$) was observed between the mean number of visits to the dietitian during the prenatal period (4.12; SD = 1.67) when compared to the mean obtained in a research conducted in the previously cited maternity hospital between 1999 and 2001 (0.56; SD = 1.35),²² a period where the concept of dietary counseling had not yet been incorporated by the research team. In the same way, the number of visits in the prenatal care assistance also differed, and the mean number of visits was higher (9.03; SD = 1.74) when compared to what had been previously observed (7.52; SD = 2.79).²²

Women who presented poor adherence in the second visit showed more chances of presenting poor adherence in the fourth visit, hence reinforcing the importance of an early beginning of the prenatal nutritional assistance helped by dietary counseling. This concept has been implemented since researches have demonstrated the advantages of the adequacy of maternal weight gain still in the first trimester of pregnancy.^{18,23,24}

Besides the importance of total gestational weight gain, prevention of interurrences in pregnancy also constitutes an important factor in nutritional care. Thus, anemia and HSP, considered as main causes of direct obstetric death,²⁵ as well vitamin A deficiency (VAD), are challenges for the health team, especially for professional dietitians in their control through dietary counseling.

Anemia is related to low birthweight, prematurity, abortion and maternal-child mortality and it is associated with a reduction of 30-45% in favorable obstetric outcome. Moreover, 40% of perinatal maternal deaths are related to this interurrence.²⁶

As regards HSP, scientific studies address them as potential risk factors for prematurity, low birthweight, Small for Gestational Age newborns (SGA), need of mechanic ventilation, low Apgar in the first and fifth minutes, and perinatal morbidity and mortality.²⁷⁻³⁰

On the other hand, VAD is also associated with prematurity, low birthweight, to anemia itself and to child morbidity and mortality.³¹⁻³³

In this study, prevalences of anemia, HSP and VAD were 16.8%, 5.8%, and 6.2%, respectively. Such rates stood out as considerably lower when compared to the values found in other researches in the same maternity hospital: 28.4% of anemia, 18.7% of VAD²² and 10.26% of HSP.²⁸

When analyzing the effect of intervention on the adequacy of total weight gain, it was verified that the percentage of adequacy increased to 43.5% in compari-

son to findings of the previous study which showed that just 20.4% of pregnant women presented adequate weight at pregnancy term.²² Such result reflects the adequacy of intervention measures applied in the study in order to improve adequacy of weight gain, including detailed nutritional assessment and personalized nutritional counseling.

In view of those findings, we can suggest that the practice of dietary counseling could have enhanced the adherence of pregnant women to the visit schedule as it may have provided higher adherence of the patient to the guidelines and, consequently, to a better adequacy of weight gain. In both cases, it is suggested that counseling may have been associated with a higher satisfaction and motivation of the users as regards the assistance model proposed, which is evidenced by a satisfactory total gestational weight gain and reduction of gestational interurrences.

Therefore we assume that such aspects have been triggered by the personalized care offered to pregnant women such as the bond created between the woman and the professional. It is this bond that makes dialogue possible entailing the negotiation of the necessary food adjustments to her biological condition comprehending her psychological and sociocultural contexts.

It is assumed that this type of intervention may have contributed to a better understanding of practices peculiar to the food behavior of pregnant women, providing them with reflection on their acts and the willingness to search strategies for changes in their daily lives, modifying their lifestyle and the quality of their food, thus favoring the obstetric outcome.^{19,20}

The adequacy of prenatal nutritional assistance, both from a quantitative and quantitative point of view, presupposes the performance of a professional prepared to identify pregnant women in nutritional risk through an early assessment of their nutritional status as well the conduction of a personalized nutritional guideline. In the same way it is necessary to provide a continuous and frequent assessment of adherence of these women to the proposed planning. Such procedure aims the possibility of readjusting food planning when necessary in order to achieve the optimization of the mother-to-be nutritional status, the improvement of her conditions for delivery and the adequacy of the newborn weight.^{19,20}

Besides being able to translating the practices related to the frequency and composition of the women's meals as well their weekly weight gain, the proposed instrument, validated according to the outcome of the total gestational weight gain, may be considered an important guide to the dietitian's behavior.

Current researches have evidenced the association between the anthropometric markers, mainly the total gestational weight gain, and the obstetric outcomes reflecting upon the interurrences in pregnancy, delivery, breastfeeding and conditions at birth such as birthweight and prematurity.^{19,20} In view of those findings, the use of such instrument, as early as possible, is of fundamental importance due to the possibility of iden-

tifying pregnant women with higher risk of inadequate weight gain at pregnancy term.

Because this way of measuring adherence is an important method to assess the pregnant woman response to dietary counseling, associated with the lack of a criterion which could address this need, the creation of an instrument capable of satisfying such demand is of extreme importance in the area of prenatal nutritional assistance as it can generate an improvement in its quality and functionality.

Taking into account the positive association between adherence to dietary counseling and total gestational weight gain found in the present study, it is assumed that the set of factors embodied by dietary counseling, since the time of the diet guidelines up to more subjective aspects related to the eating act, differently from the conventional medical, hospital centered and technocratic model,³⁴ is of vital importance. It is the nutritional care to pregnant women which will provide a differential component as regards the quality and success of prenatal nutritional assistance and the expected positive obstetric outcome.

Conclusion

The implementation of dietary counseling as a way of approaching pregnant women led them to a higher adherence to nutritional care. The proposition of an instrument capable of assessing the adherence of pregnant women which might be incorporated in the clinical practice of prenatal nutritional assistance showed a positive association with the adequacy of total gestational weight gain, evidencing the importance of prenatal nutritional care based on the principles of counseling during pregnancy.

Acknowledgments

Financial support: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq (Support to Research), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro/FAPERJ (Grants of Scientific Initiation), Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/PIBIC/UFRJ/CNPq (Grants of Scientific Initiation). There were no conflicts of interest in this manuscript. All authors participated in all the stages of the elaboration of this paper.

References

1. WHO (World Health Organization). Making a difference in countries – Strategic Approach to Improving Maternal and Newborn Survival and Health. Geneva: WHO; 2006.
2. Berg CJ. Prenatal care in developing countries: the World Health Organization Technical Working Group on antenatal care. *JAMWA* 1995; 50 (5): 182-186.
3. MS (Ministério da Saúde). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 163 p., 2005.
4. Chen XK, Wen SW, Yang Q, Walker MM. Adequacy of prenatal care and neonatal mortality in infants born to mothers with and without antenatal high-risk conditions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47 (2): 122-7.
5. Aguayo VM, Roley JA, Malanzele J, Meershoek SP. Opportunities for improving the quality of nutritional services in the national health system in Mozambique: findings from Manica Province. *J Trop Pediatrics* 2004; 50 (5): 314-318.
6. Boyd NR, Windsor RA. A formative evaluation in maternal and child health practice: the Partners for Life Nutrition Education Program for pregnant women. *Matern Child Health J* 2003; 7 (2): 137-43.
7. Villar J, Merialdi M, Gülmözoglu AM, Abalos E, Carroli G, Kulier R, Oni M. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: an overview of randomized controlled trials. *J Nutr* 2003; 133: 1606S-1625S.
8. Rodrigues EM, Soares FPHP, Boog MCF. Resgate do conceito de aconselhamento no contexto do atendimento nutricional. *Rev Nutr* 2005; 18 (1): 119-128.
9. Bueno LGS, Teruya KM. Aconselhamento em amamentação e sua prática. *J Pediatr* 2004; 80 (5): S126-S130.
10. Kafatos AG, Vlachonikolis IG, Codrington CA. Nutrition during pregnancy: the effects of an educational intervention program in Greece. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 970-979.
11. Olson CM, Strawderman MS, Reed RG. Efficacy of an intervention to prevent excessive gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 530-536.
12. Reader D, Splett P, Gunderson EP. Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (9): 1426-33.
13. Saunders C. Avaliação do impacto da assistência nutricional no resultado obstétrico, 2005. Research registered on Sigma/UFRJ, number 12127.
14. MS (Ministério da Saúde), 1998. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.
15. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 269, de 22 setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php> (Accessed October 2007).
16. FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Technical Report Series 1. Rome, 2004.
17. WHO (World Health Organization). Physical status: the use and interpretation of report anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1995.
18. Padilha PC. Validação de metodologia de avaliação antropométrica de gestantes. (Dissertation) Rio de Janeiro: Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2006.
19. Thorsdottir I, Thorsdottir JE, Birgisdottir BE, Geirsson RT. Weight gain in women of normal weight before pregnancy: complications in pregnancy or delivery and birth outcome. *Obstet Gynecol* 2002; 799-806.
20. Nielsen JN, Gittelsohn J, Anliker J, O'Brien K. Interventions to improve diet and weight gain among pregnant adolescents and recommendations for future research. *J Am Diet Assoc* 2006; 106 (11): 1825-1840.
21. Rouse, DJ. Potential cost-effectiveness of nutrition interventions to prevent adverse pregnancy outcomes in the developing world. *J Nutr* 2003; 133 (5 Suppl. 2): 1640S-1644S.

22. Saunders, C. Final report of the research "Avaliação do impacto da assistência pré-natal no resultado obstétrico", Edital 51/2005. CNPq, march/2008. Research registered on Sigma/UFRJ, number 12127.
23. Neufeld LM, Haas JD, Grajéda R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr* 2004; (4): 646-52.
24. Brown JE, Murtaugh MA, Jacobs DRJR, Margellos HC. Variation in newborn size according to pregnancy weight change by trimester. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (1): 205-9.
25. MS (Ministério da Saúde). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual dos comitês de mortalidade materna/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 104 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2007.
26. WHO (World Health Organization). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
27. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 64 (2): 129-143.
28. Oliveira CA, Lins CP, Sá RAM, Netto HC, Bornia RG, Silva NR, Amim Junior J. Síndromes hipertensivas da gestação e repercussões perinatais. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2006; 6 (1): 93-98.
29. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (4): 406.e1-406.e7.
30. Savona-Ventura C, Buttigieg GG, Grima S. Outcomes of hypertensive obstetric patients in the Maltese Islands. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101 (2): 189-191.
31. Radhiha MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ramalakshmi BA, Devi S, Kumar BS. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 109 (6): 689-693.
32. Tielsch JM, Rahmathullah L, Katz J, Thulasiraj RD, Coles C, Sheeladevi S, Prakash K. Maternal night blindness during pregnancy is associated with low birthweight, morbidity, and poor growth in South India. *J Nutr* 2008; 138: 787-792.
33. Christian P, West Jr KP, Khatri SK, Leclercq C, Kimbrough-Pradhan E, Katz J, Shrestha SR. Maternal night blindness increases risk of mortality in the first 6 months of life among infants in Nepal. *J Nutr* 2001; 131 (5): 1510-1512.
34. Serruya SJ, Cecatti JG, Lago TG. O Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento do Ministério da Saúde no Brasil: resultados iniciais. *Cad Saúde Pública* 2004; 20 (5): 1281-1289.

Original

Safety of oral glutamine in the abbreviation of preoperative fasting; a double-blind, controlled, randomized clinical trial

D. Borges Dock-Nascimento¹, J. E. D Aguilar-Nascimento², C. Caporossi², M. Sepulveda Magalhães Faria², R. Bragagnolo³, F. S. Caporossi³ and D. Linetzky Waitzberg⁴

¹Department of Food and Nutrition. Federal University of Mato Grosso. Cuiabá. Brazil. ²Department of Surgery. Federal University of Mato Grosso. Cuiabá. Brazil. ³Multidisciplinary Team. Julio Muller Hospital. Federal University of Mato Grosso. Cuiabá. Brazil. ⁴Department of Gastroenterology. São Paulo University. São Paulo. Brazil.

Abstract

Introduction: No study so far has tested a beverage containing glutamine 2 h before anesthesia in patients undergoing surgery.

Objectives: The aim of the study was to investigate: 1) the safety of the abbreviation of preoperative fasting to 2 h with a carbohydrate-L-glutamine-rich drink; and 2) the residual gastric volume (RGV) measured after the induction of anesthesia for laparoscopic cholecystectomies.

Methods: Randomized controlled trial with 56 women (42 (17-65) years-old) submitted to elective laparoscopic cholecystectomy. Patients were randomized to receive either conventional preoperative fasting of 8 hours (fasted group, n = 12) or one of three different beverages drunk in the evening before surgery (400 mL) and 2 hours before the initiation of anesthesia (200 mL). The beverages were water (placebo group, n = 12), 12.5% (240 mOsm/L) maltodextrine (carbohydrate group, n = 12) or the latter in addition to 50 g (40 g in the evening drink and 10g in the morning drink) of L-glutamine (glutamine group, n = 14). A 20 F nasogastric tube was inserted immediately after the induction of general anesthesia to aspirate and measure the RGV.

Results: Fifty patients completed the study. None of the patients had either regurgitation during the induction of anesthesia or postoperative complications. The median (range) of RGV was 6 (0-80) mL. The RGV was similar (p = 0.29) between glutamine group (4.5 [0-15] mL), carbohydrate group (7.0 [0-80] mL), placebo group (8.5 [0-50] mL), and fasted group (5.0 [0-50] mL).

Conclusion: The abbreviation of preoperative fasting to 2 h with carbohydrate and L-glutamine is safe and does not increase the RGV during induction of anesthesia.

(Nutr Hosp. 2011;26:86-90)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4993

Key words: Cholecystectomy. Preoperative fasting. Glutamine. Residual gastric volume. Randomized controlled study.

Correspondence: Jose E. Aguilar-Nascimento.
Department of Surgery. Federal University of Mato Grosso.
Rua Estevo de Mendonça, 81, apto. 801.
78043-300 Cuiabá. Brazil.
E-mail: aguilar@terra.com.br

Recibido: 22-VII-2010.
1.ª Revisión: 15-IX-2010.
Aceptado: 22-IX-2010.

SEGURIDAD DE LA GLUTAMINA ORAL EN LA ABREVIACIÓN DEL AYUNO PREOPERATORIO; UN ENSAYO CLÍNICO DOBLE CIEGO, CONTROLADO, ALEATORIZADO

Resumen

Introducción: Ningún estudio hasta el momento ha investigado una bebida que contiene glutamina 2 h antes de la anestesia en pacientes sometidos a cirugía.

Objetivos: El objetivo del estudio fue investigar: 1) la seguridad de la abreviación del ayuno preoperatorio para 2 h con una bebida conteniendo carbohidratos y L-glutamina, y 2) el volumen gástrico residual (RGV), medido después de la inducción de la anestesia en colecistectomías laparoscópicas.

Métodos: Ensayo controlado aleatorizado con 56 mujeres (42 (17-65) años) sometidas a colecistectomía laparoscópica electiva. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir ayuno preoperatorio convencional de 8 horas (grupo ayuno, n = 12) o una de tres bebidas diferentes tomadas la noche antes de la cirugía (400 ml) y también 2 horas antes del inicio de la anestesia (200 ml). Las bebidas eran agua (grupo placebo n = 12), 12,5% (240 mOsm/l) maltodextrina (grupo carbohidrato, n = 12) o carbohidrato además de 50 g (40 g la noche anterior y 10 g por la mañana) de L-glutamina (grupo glutamina, n = 14). Una sonda nasogástrica 20 F fue insertada inmediatamente después de la inducción de la anestesia general para aspirar y medir el RGV.

Resultados: Cincuenta pacientes completaron el estudio. Ninguno de los pacientes han presentado regurgitación durante la inducción de la anestesia ni complicaciones postoperatorias. La mediana (variación) del RGV fue de 6 (00-80) mL. El RGV fue similar (p = 0,29) entre el grupo glutamina (4,5 [0-15] mL), el grupo carbohidrato (7,0 [0,80] mL), grupo placebo (8,5 [0-50] mL), y grupo ayuno (5,0 [0-50] mL).

Conclusión: La abreviación del ayuno preoperatorio para 2 h con carbohidratos y L-glutamina es seguro y no aumenta el RGV durante la inducción de la anestesia.

(Nutr Hosp. 2011;26:86-90)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4993

Palabras clave: Colecistectomía. Ayuno preoperatorio. Glutamina. Volumen gástrico residual. Estudio controlado aleatorizado.

Introduction

The main reason for traditional 8 hours of preoperative fasting is to reduce the volume and acidity of stomach contents, thus decreasing the risk of regurgitation and aspiration recognized as Mendelson's syndrome.¹ In the 1980s, it was already known that gastric emptying of water and other noncaloric fluids followed an extremely fast exponential curve in volunteers.^{2,3} Various randomized controlled studies⁴⁻⁶ and a meta-analysis⁷ in adults scheduled for elective surgery have consistently documented that oral intake of water and other clear fluids up to 2 h before induction of anesthesia does not increase gastric volume or acidity. The use of carbohydrate-rich beverage in the immediate preoperative period is not only safe, but may also reduce the catabolic stress response to surgery and thus enhance postoperative recovery.^{8,9} The use of additional metabolic conditioning agents such as glutamine may be of potential benefit to patients undergoing surgery. Glutamine is a conditionally essential amino acid, which improves both gastrointestinal perfusion and immune function,¹⁰ and possesses a multiple beneficial systemic function.¹¹ A beverage containing glutamine in addition to carbohydrate may, therefore, provide additional benefits to surgical patients, beyond carbohydrate loading alone. One study has shown that gastric emptying time for beverages containing glutamine is approximately 160 minutes in healthy volunteers.¹² However no study so far has tested this solution in patients undergoing surgery offered two hours before anesthesia. The aim of the study was to investigate: 1) the safety of the abbreviation of preoperative fasting to 2 h with a carbohydrate-L-glutamine-rich drink; and 2) the residual gastric volume (RGV) measured after the induction of anesthesia for laparoscopic cholecystectomies.

Materials and methods

A group of 56 adult women (median age = 42 (17-65) years-old) scheduled to undergoing elective laparoscopic cholecystectomy at Santa Rosa Hospital, Cuiabá, Brazil were eligible for inclusion in this trial. Exclusion criteria were: American Society of Anesthesiologists (ASA) score above II, diabetes mellitus, pregnancy, age above 65 years old, renal or hepatic failure, gastroesophageal reflux, acute cholecystitis, use of corticosteroids up to 6 months previously, and any noncompliance or violation on the assigned protocol of preoperative fasting. The local ethics committee approved the study, and all patients gave written informed consent before randomization.

Three patients were excluded before randomization due to refusal to participate (1) or age above 65 years-old (2). Patients were randomized to receive either conventional preoperative fasting of 8 hours (fasted group, n = 12) or one of three different beverages to be drunk

in the evening before surgery (400 mL) and 2 hours before the initiation of anesthesia (200 mL). The beverages were water (placebo group, n = 14), 12.5% (240 mOsm/L) maltodextrine (Nidex®, Nestlé, São Paulo, Brazil) (carbohydrate group, n = 12) or the latter in addition to 50 grams (40 g in the evening drink and 10 g in the morning drink 2 hours before the induction of anesthesia) of L-glutamine (Resource Glutamine®, Nestlé, São Paulo Brazil) (glutamine group, n = 15). Osmolarity of the beverage containing L-glutamine was either 639.2 mOsm/L (evening drink, 400 mL) or 219.8 mOsm/L (morning drink, 200 mL).

Preoperative protocol

All patients received both oral and written information about the protocol at the outpatient clinic. The assignment was done by randomized numbers arranged by a computer. Operations were scheduled to begin at 7:00 AM. The evening before operation patients were free to ingest solid food until 11:00 PM. The patients belonging to the three groups of abbreviation of fasting were told to ingest the beverage at 11:00 PM (400 mL) and at 5:00 AM (200 mL), and be at the hospital admission unit at 6:00 AM.

Intraoperative protocol

A 20 F nasogastric tube was inserted immediately after the induction of anesthesia to aspirate and measure the gastric contents. Placement of the nasogastric tube was checked by a stethoscope positioned over the epigastric region followed by a bolus injection of 10-20 cc of air. Patients were submitted to general anesthesia without epidural blockage and received a single dose of 1 g of intravenous cefazolin.

Outcome variable and statistical analysis

Sample size was calculated supposing a mean difference of 3 mL (based on a pilot study) in the RGV and with a standard deviation of 2 mL. Therefore a number of 11 cases per group were estimated to attain 80% power. The main endpoint of the study was the RGV. Gastric contents regurgitation during induction of anesthesia was a secondary endpoint. Comparison of RGV among groups was done by Kruskal-Wallis test. A 5% level was adopted for significance. Data were presented as either median (range) or mean \pm SD as appropriate. All analysis were done by SPSS statistical software v 10.0.

Results

The flowchart of the randomized trial is presented in figure 1. Three patients were excluded due to either

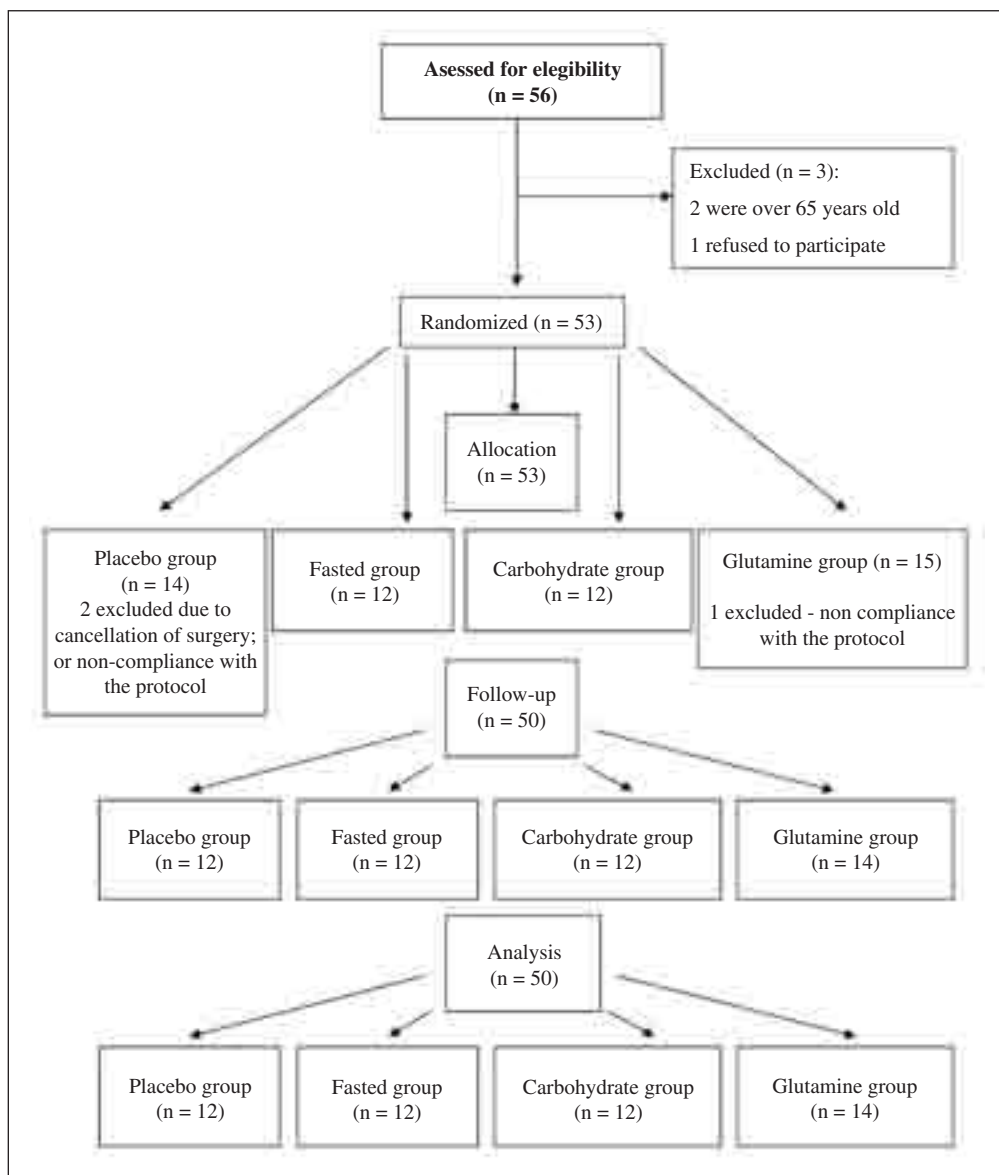


Fig. 1.—Flowchart of the randomization.

being aged (2) or refused to participate (1). After randomization three others were ruled out due to either have not correctly ingested the beverage (one in glutamine group and one in placebo group) or cancellation of the surgery (one case in placebo group). Therefore, 50 patients completed the study. There was no difference in demographic and biochemical data between groups (table I). None of the patients had regurgitation during the induction of anesthesia. There were neither deaths nor postoperative complications.

The median (range) of RGV was 6 (0-80) (mean = 10.6) mL. Comparisons showed that the RGV was similar ($p = 0.29$) between glutamine group (median = 4.5 [0-15], mean = 4.9) mL, carbohydrate group (median = 7.0 [0-80], mean = 12.6 mL), placebo group (median = 8.5 [0-50], mean = 12.9 mL), and fasted group (median 5.0 [0-50], mean = 12.1 mL). This can be seen in figure 2.

Discussion

The findings showed that the abbreviation of preoperative fasting for 2 hours with carbohydrate and L-glutamine-rich drink was safe and was not associated with complications during the induction of anesthesia. Furthermore the RGV was similar in either fasted patients or in groups treated with abbreviation of preoperative fasting to 2 h. This is most relevant since this is the first study in the surgical setting that compared RGV with a group drinking a beverage containing glutamine 2 h before anesthesia. The data suggest that this new ingredient to abbreviate preoperative fasting is safe thus encouraging further studies.

After an overnight fast, the stomach is almost never completely empty and the RGV in healthy volunteers can range from 0 to 95 mL with a mean of 27 mL.¹² Various techniques are available to study gastric emptying,

Table I
Demographic and biochemical data of the study population

Variable	Group				p
	Fasted	Placebo	Carbohydrate	Glutamine	
Age (years) [†]	42 (19-65)	44 (17-63)	34 (17-62)	45 (22-65)	0.46
BMI (kg/m ²) [†]	26.5 (20.4-31.2)	27 (20.4-33.3)	24.7 (23.3-29.1)	22.8 (19.2-29.1)	0.10
Serum glucose (mg/dl)*	88.1 ± 4.9	82.6 ± 8.4	83.8 ± 10.8	85.5 ± 11.5	0.75
Hemoglobin (g/dl)*	13.6 ± 1.1	12.4 ± 0.9	12.4 ± 1.0	13.2 ± 1.3	0.10
Creatinine (mg/dl)*	0.64 ± 0.84	0.69 ± 0.21	0.73 ± 0.23	0.67 ± 0.98	0.72
SGOT (u/l)*	17.3 ± 5.0	23.8 ± 9.6	20.8 ± 4.1	17.5 ± 3.6	0.31
SGPT (u/l)*	19 ± 55	23.6 ± 9.3	22.8 ± 12.2	16.3 ± 4.3	0.27
ASA (n; %)					
I	8 (66.6)	7 (58.3)	8 (72.7)	8 (57.1)	0.84
II	4 (33.3)	5 (41.6)	3 (27.2)	6 (42.8)	

* = Mean ± SD.

[†] = Median (range).

SGOT: serum glutamic-oxalacetic transaminase.

SGPT: serum glutamic-pyruvate transaminase.

ASA: American Society of Anesthesiologists score.

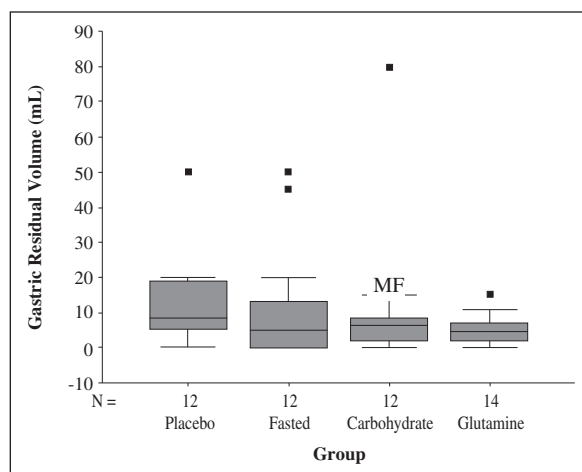


Fig. 2.—Gastric residual volume in the four groups. Data express the median, variation, and interquartile range ($p = 0.29$). Black dots are outliers.

all of them having specific advantages and disadvantages. Since the introduction of radionuclide gastric emptying tests, considerable improvement has been achieved in both methodology and operational equipment, and scintigraphy has become the “gold standard” for measurements of gastric emptying in research and in the clinical setting.¹³ Recently magnetic resonance image has been also used.¹² While room to criticism may exist in connection with the accuracy of this method, other studies have also reported its useful application at the surgical unit.^{14,15} Moreover, the data showed that all groups including glutamine group had similar RGV at induction of anesthesia.

Another importance of these findings is that it keeps opened the gate for testing other nutrients for abbreviation of preoperative fasting in addition of carbohydrate-rich beverages. The use of L-glutamine associated with carbohydrate beverage may theoretically accelerate postoperative recovery by improving glucose metabolism and insulin requirements,¹⁶ reduce anti-oxidative and anti-inflammatory response,¹⁷ and as a result reduce postoperative complications^{11,18} and mortality.¹¹ Insulin resistance as a result of prolonged fasting may be also reduced. Insulin resistance is a mark of metabolic response to both prolonged fasting and trauma.⁹ Further studies are necessary to confirm all these benefits associated to the abbreviation of preoperative fasting with beverages containing L-glutamine.

The present findings allow us to conclude that the abbreviation of preoperative fasting to 2 h with carbohydrate and L-glutamine is safe and does not increase the RGV during induction of anesthesia.

References

1. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191-205.
2. Erskine L, Hunt JN. The gastric emptying of small volumes given in quick succession. *J Physiol* 1981; 313: 335-341.
3. Brener W, Hendrix TR, McHugh PR (1983) Regulation of the gastric emptying of glucose. *Gastroenterology* 85: 76-82.
4. Phillips S, Hutchinson S, Davidson T. Preoperative drinking does not affect gastric contents. *Br J Anaesth* 1993; 70: 6-9.
5. Maltby JR, Koehli N, Ewen A et al. Gastric fluid volume, pH, and gastric emptying in elective inpatients. Influences of nar-

- cotic-atropine premedication, oral fluid, and ranitidine. *Can J Anaesth* 1988; 35: 562-566.
6. Maltby JR, Lewis P, Martin A et al. Gastric fluid volume and pH in elective patients following unrestricted oral fluid until three hours before surgery. *Can J Anaesth* 1991; 38: 425-429.
 7. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004423.
 8. Hausel J, Nygren J, Thorell A et al. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 415-421.
 9. Faria MS, Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS et al. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: A randomized, controlled, clinical trial. *World J Surg* 2009; 33: 1158-1164.
 10. Roth E. Non nutritive effects of glutamine. *J Nutr* 2008; 138: 2025S-2031S.
 11. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 190-197.
 12. Lobo DN, Hendry PO, Rodrigues G et al. Gastric emptying of three liquid oral preoperative metabolic preconditioning regimens measured by magnetic resonance imaging in healthy adult volunteers: A randomized double-blind, crossover study. *Clin Nutr* 2009; 28:636-641.
 13. Hellstrom PM, Gryback P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Prac Res Clin Anaesth* 2006; 20: 397-407.
 14. Henriksen MG, Hesselov I, Dela F et al. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 191-199.
 15. Hutchinson A, Maltby JR, Reid CR. Gastric fluid volume and pH in elective in-patients. Part I: Coffee or orange juice versus overnight fast. *Can J Anaesth* 1988; 35: 12-15.
 16. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34: 598-604.
 17. Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J et al. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin Sci* 2003; 104: 275-282.
 18. Novak F, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022-2029.

Original

Circulating adipocytokines in morbid obese patients, relation with cardiovascular risk factors and anthropometric parameters

D. A. De Luis, M. González Sagrado, R. Conde, R. Aller, O. Izaola and M.^a J. Castro

Center of Investigation of Endocrinology and Clinical Nutrition. Medicine School and Unit of Investigation. Hospital Río Hortega. University of Valladolid. Valladolid. Spain.

Abstract

Background: Obesity and insulin resistance are associated with cardiovascular risk factors, including adipocytokines. The aim of the present study was to explore the relation of circulating adipocytokines with cardiovascular risk and anthropometric parameters in morbid obese patients.

Subjects: A population of 65 morbid obese patients was analyzed in a prospective way. A biochemical, anthropometric and dietary evaluation was realized.

Results: In the multivariate analysis with resistin as dependent variable, the BMI remained in the model ($F = 16.6$; $p < 0.05$), with an increase of 0.23 (CI 95%: 0.06-0.41) ng/ml with each point of BMI. In a second model with adiponectin as dependent variable, the age remained in the model ($F = 4.46$; $p < 0.05$), with an increase of 3.62 (CI 95%: 0.05-7.21) ng/ml with each year. In the third model with interleukin 6 as dependent variable, the HOMA, CRP and weight remained in the model ($F = 8.8$; $p < 0.01$), with an increase of 0.26 (CI 95%: 0.05-0.47) pg/ml with each point of HOMA, an increase of 0.43 (CI 95%: 0.10-0.76) pg/ml with each 1 mg/dl of CRP and an increase of 0.13 (CI 95%: 0.05-0.21) pg/ml with each kg of weight. In the fourth model with TNF-alpha as dependent variable, resistin, IL-6 and weight remained in the model ($F = 5.2$; $p < 0.01$), with an increase of 1.49 (CI 95%: 0.46-2.53) pg/ml with each point of resistin, an increase of 1.20 (CI 95%: 0.38-2.10) pg/ml with each 1 pg/dl of IL-6 and an increase of 0.27 (CI 95%: 0.04-0.51) pg/ml with each kg of weight. In the fifth model with leptin as dependent variable, BMI and TNF-alpha remained in the model ($F = 4.1$; $p < 0.01$), with an increase of 10.35 (CI 95%: 4.10-21.12) ng/ml with each point of BMI and a decrease of 10.16 (CI 95%: -20.37-0.76) pg/ml with each 1 pg/dl of TNF-alpha.

Conclusion: Circulating adipocytokine concentrations are associated with different cardiovascular risk factors and anthropometric variables in morbid obese patients.

(Nutr Hosp. 2011;26:91-96)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4685

Key words: *Adipocytokines. Anthropometry. Cardiovascular risk factors. Morbid obesity.*

Correspondence: D. A. De Luis.

Associate Professor of Nutrition.
Executive Director of Institute of Endocrinology and Nutrition.
Medicine School. Valladolid University.
C/ Los Perales, 16.
47130 Valladolid. Spain.
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 14-II-2010.

Aceptado: 21-X-2010.

ADIPOCITOQUINAS CIRCULANTES EN OBESOS MÓRBIDOS, RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Resumen

Antecedentes: La obesidad y resistencia a la insulina se asocia con factores de riesgo cardiovascular, incluyendo adipocitoquinas. El objetivo del presente estudio fue explorar la relación de circulante adipocitoquinas con los factores de riesgo cardiovascular y los parámetros antropométricos en pacientes obesos mórbidos.

Pacientes: Una muestra de 65 pacientes obesos mórbidos se analizó de manera prospectiva. Se realizó a todos una bioquímica, estudio antropométrico y una evaluación dietética.

Resultados: En el análisis multivariado con resistina como variable dependiente, el IMC se mantuvo en el modelo ($F = 16,6$, $p < 0,05$), con un aumento de 0,23 (IC 95%: 0,06-0,41) ng/ml con cada punto de índice de masa corporal. En un segundo modelo con la adiponectina como variable dependiente, la edad se mantuvo en el modelo ($F = 4,46$, $p < 0,05$), con un aumento de 3,62 (IC 95%: 0,05-7,21) ng/ml, con cada año. En el tercer modelo con la interleucina 6 como variable dependiente, el HOMA, la PCR y el peso se mantuvieron en el modelo ($F = 8,8$; $p < 0,01$), con un aumento de 0,26 (IC 95%: 0,05-0,47) pg/ml, con cada punto de HOMA, un aumento de 0,43 (IC 95%: 0,10-0,76) pg/ml con cada 1 mg/dl de PCR y un aumento de 0,13 (IC 95%: 0,05-0,21) pg/ml con cada kg de peso. En el cuarto modelo con TNF-alfa como variable dependiente; resistina, IL-6 y el peso se mantuvieron en el modelo ($F = 5,2$, $p < 0,01$), con un aumento de 1,49 (IC 95%: 0,46-2,53) pg/ml con cada punto de resistina, un aumento de 1,20 (IC 95%: 0,38-2,10) pg/ml con cada 1 pg/dl de IL-6 y un aumento de 0,27 (IC 95%: 0,04-0,51) pg/ml con cada kg de peso. En el quinto modelo con la leptina como variable dependiente, el IMC y el TNF-alfa se mantuvieron en el modelo ($F = 4,1$, $p < 0,01$), con un aumento de 10,35 (IC 95%: 4,10-21,12) ng/ml con cada punto de índice de masa corporal y una disminución de 10,16 (IC 95%: -20,37-0,76) pg/ml con cada 1 pg/dl de TNF-alfa.

Conclusión: Las concentraciones circulantes adipocitoquina están asociadas con diferentes factores de riesgo cardiovascular y variables antropométricas en pacientes obesos mórbidos.

(Nutr Hosp. 2011;26:91-96)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4685

Palabras clave: *Adipocitoquinas. Antropometría. Factores de riesgo cardiovascular. Obesidad mórbida.*

Introduction

Obesity and insulin resistance are associated with cardiovascular risk factors, including altered levels of inflammatory markers and adipocytokines.¹ This association is related with body mass index, patients with morbid obesity have high cardiovascular risk. Obesity is characterized by a low grade systemic inflammation. Epidemiological evidence of this rising tide of obesity and associated pathologies has led to a dramatic increase of research on the role of adipose tissue as an active participant in controlling the body's physiologic and pathologic processes.²

The current view of adipose tissue is that of an active secretory organ, sending out and responding to signals that modulate insulin sensitivity, energy expenditure and inflammation. Morbid obesity (body mass index > 40) could be used as a model to explain these interesting relationships due to the high percentage of fat mass.

Adipocytokines are proteins produced mainly by adipocytes.³ Adiponectin is an adipocyte-derived collagen like protein identified through an extensive search of adipose tissue. Hypoadiponectinemia increased risk of coronary artery disease together with the presence of multiple risk factors, indicating that adiponectin is a key factor of the metabolic syndrome.⁴ Leptin is a protein secreted primarily from adipocytes, too. Leptin suppresses food intake and increase energy expenditure by enhancing thermogenesis and metabolic rate. Recent reports suggest that leptin contributes to atherosclerosis and cardiovascular disease in obese patients.⁵ Resistin is a cysteine-rich protein identified by screening for the genes that are induced during the differentiation of the adipocytes. Although the role of resistin in linking human obesity with type 2 diabetes mellitus is thus far questionable.⁶ TNF alpha and interleukin 6 are increased in most animal and humans models with obesity and insulin resistance.⁷ Recently, in a non morbid obese sample of patients have been demonstrated interesting relationships with adipocytokines.⁸

The aim of the present study was to explore the relation of circulating adipocytokines with cardiovascular risk and anthropometric parameters in patients with morbid obesity.

Subjects and methods

Subjects

A population of 65 morbid obese (body mass index > 40) patients was analyzed in a cross sectional observational study. These patients were studied in a Nutrition Clinic Unit after and they gave written informed consent. All the procedures were approved by Ethics Committee according to Helsinki Declaration.

Procedure

All patients with a 2 weeks weight-stabilization period before recruitment were enrolled. Weight, blood pressure, basal glucose, lipoprotein (a), c-reactive protein (CRP), insulin, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides blood and adipocytokines (leptin, adiponectin, resistin, Interleukin-6 (IL-6) and TNF alpha) levels were measured.

Assays

Serum total cholesterol and triglyceride concentrations were determined by enzymatic colorimetric assay (Technicon Instruments, Ltd., New York, N.Y., USA), while HDL cholesterol was determined enzymatically in the supernatant after precipitation of other lipoproteins with dextran sulfate-magnesium. LDL cholesterol was calculated using Friedewald formula. Plasma glucose levels were determined by using an automated glucose oxidase method (Glucose analyser 2, Beckman Instruments, Fullerton, California). Insulin was measured by enzymatic colorimetry (Insulin, WAKO Pure-Chemical Industries, Osaka, Japan) and the homeostasis model assessment for insulin sensitivity (HOMA) was calculated using these values.⁹

Adipocytokines

Resistin was measured by ELISA (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, Czech Republic) with a sensitivity of 0.2 ng/ml with a normal range of 4-12 ng/ml. Leptin was measured by ELISA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, USA) with a sensitivity of 0.05 ng/ml and a normal range of 10-100 ng/ml. Adiponectin was measured by ELISA (R&D systems, Inc., Minneapolis, USA) with a sensitivity of 0.246 ng/ml and a normal range of 865-21424 ng/ml. Interleukin 6 and TNF alpha were measured by ELISA (R&D systems, Inc., Minneapolis, USA) with a sensitivity of 0.7 pg/ml and 0.5 pg/ml, respectively. Normal values of IL6 was (1.12-12.5 pg/ml) and TNFalpha (0.5-15.6 pg/ml).

Indirect calorimetry

In order to measure resting energy expenditure, subjects were admitted to a metabolic ward. After a 12-hour overnight fast, resting metabolic rate was measured in each subject, awake and seated, in a temperature-controlled room over one 20-minute period with an open-circuit indirect calorimetry system (standardized for temperature, pressure and moisture). The subject was fitted with a face mask (MedGem; Health Tech, Golden, USA). The coefficient of variation was 5%. Resting metabolic rate (kcal/day) and oxygen consumption (ml/min) were calculated.⁹

Anthropometric measurements and blood pressure

Body weight was measured to an accuracy of 0.1 kg and body mass index computed as body weight/(height²). Waist (narrowest diameter between xiphoid process and iliac crest) and hip (widest diameter over greater trochanters) circumferences to derive waist-to-hip ratio (WHR) were measured, too. Tetrapolar body electrical bioimpedance was used to determine body composition.¹¹ An electric current of 0.8 mA and 50 kHz was produced by a calibrated signal generator (Biodynamics Model 310e, Seattle, WA, USA) and applied to the skin using adhesive electrodes placed on right-side limbs. Resistance and reactance were used to calculate total body water, fat and fat-free mass.

Blood pressure was measured twice after a 10 minutes rest with a random zero mercury sphygmomanometer, and averaged.

Dietary intake

Patient's nutritional intake was assessed prospectively by analysis of written food records. All subjects enrolled in the study were instructed to record their daily dietary intake for three days, including a weekend day. Handling of the dietary data was by means of a personal computer equipped with personal software, incorporating use of food scales and models to enhance portion size accuracy. Records were reviewed by a registered dietitian and analysed with a computer-based data evaluation system. National composition food tables were used as references.¹² Regular aerobic physical activity (walking was allowed, no other exercises) was maintained during the period study (120-180 minutes at least 60% of maximal heart frequency).

Statistical analysis

The results were expressed as average standard deviation. The distribution of variables was analyzed with Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables with normal distribution were analyzed with a two-tailed, paired Student's-t test and ANOVA test. Non-parametric variables were analyzed with the Friedman and Wilcoxon tests. Qualitative variables were analyzed with the chi-square test, with Yates correction as necessary, and Fisher's test. Correlation analysis was realized with Spearman and Pearson tests. A multiple regression model (step by step) was used to study the dependent variables (leptin, adiponectin, resistin, TNF alpha, and interleukin 6). A p-value under 0.05 was considered statistically significant.

Results

Sixty five patients gave informed consent and were enrolled in the study. The mean age was 48.2 ± 15.4

Table I
Clinical and biochemical characteristics
of study population

Characteristics	Male (n = 12)	Female (n = 53)	p
Age (years)	45.0 ± 18.6	49.4 ± 14.5	0.67
BMI(kg/m ²)	44.4 ± 3.3	44.4 ± 5.2	0.48
Systolic BP (mmHg)	137.1 ± 11.6	137.2 ± 12.7	0.39
Diastolic BP (mmHg)	88.3 ± 7.8	87.5 ± 7.9	0.45
Glucose (mg/dl)	103.8 ± 16.4	105.2 ± 21.8	0.56
Total cholesterol (mg/dl)	196.7 ± 41.1	209.3 ± 43.6	0.34
LDL-cholesterol (mg/dl)	116.1 ± 27.2	125.8 ± 33.6	0.28
HDL-cholesterol (mg/dl)	45.6 ± 7.1	55.8 ± 12.4	0.01
Lipoprotein(a) (mg/dl)	9.5 ± 7.1	52.4 ± 57.2	0.03
Insulin (mUI/L)	40.7 ± 25.1	17.4 ± 8.3	0.01
HOMA	10.9 ± 8.7	4.6 ± 2.4	0.02
CRP (mg/dl)	6.56 ± 4.1	9.6 ± 7.4	0.45

BP: Blood pressure. CRP: c reactive protein.

years, the mean BMI 44.4 ± 3.9 and the mean weight 114.7 ± 18.1 . Sex baseline characteristics of patients are presented in table I, with higher HOMA and insulin levels in men than women and higher HDL cholesterol and lipoprotein (a) levels in women than men.

All subjects were weight stable during the 2 weeks period preceding the study (body weight change, 0.4 ± 0.3 kg). Anthropometric measurements showed an average waist circumference (125.6 ± 12.5 cm) and waist-to-hip ratio (0.94 ± 0.08). Tetrapolar body electrical bioimpedance showed the next data; fat free mass (55.7 ± 16.3 kg) and fat mass (56.7 ± 14.5 kg). Indirect calorimetry showed a resting metabolic rate (RMR) (2326.3 ± 653.4 kcal/day) and oxygen consumption (324.1 ± 87.2 ml/min). Table II shows differences between men and women, with higher weight, fat mass, fat free mass, waist circumference, waist to hip ratio, RMR and oxygen consumption in men than women.

Serial assessment of nutritional intake with 3 days written food records showed a calorie intake of $1,845 \pm 624$ kcal/day, a carbohydrate intake of 192.5 ± 73.68

Table II
Anthropometric characteristics by sex

Characteristics	Male (n = 12)	Female (n = 53)	p
Weight (kg)	129.9 ± 17.2	111.3 ± 16.5	0.01
Height (m)	1.71 ± 0.10	1.57 ± 0.10	0.02
Fat free mass (kg)	83.3 ± 7.8	49.1 ± 7.9	0.001
Fat mass (kg)	45.8 ± 7.8	59.4 ± 14.9	0.001
Waist circumference	134.2 ± 14.9	123.4 ± 14.5	0.005
Waist to hip ratio	1.01 ± 0.09	0.9 ± 0.09	0.04
RMR (kcal/day)	2.475 ± 814	2.275 ± 787	0.21
O ₂ c. (ml/min.)	331.1 ± 115	301 ± 110	0.35

RMR: resting metabolic rate. O₂ c.: Oxygen consumption.

Table III
Circulating adipocytokines

Characteristics	Male (n = 12)	Female (n = 53)	p
Interleukin 6 (pg/ml)	3.76 ± 2.02	3.97 ± 2.10	0.76
TNF-alpha (pg/ml)	5.12 ± 3.11	6.81 ± 5.31	0.31
Adiponectin (ng/ml)	13.33 ± 9.02	47 ± 10.84	0.05
Resistin (ng/ml)	3.69 ± 1.78	4.28 ± 2.37	0.65
Leptin (ng/ml)	73.73 ± 39.71	150.37 ± 75.1	0.02

g/day, a fat intake of 78.4 ± 34.8 g/day and a protein intake of 89.4 ± 26.4 g/day. No significant differences were detected in dietary intakes between males and females: calories (1,887.6 ± 593 kcal/day vs 1,835 ± 479 kcal/day;ns), carbohydrates (187.8 ± 46.6 g/day vs 193.6 ± 79.1 g/day;ns), proteins (93.0 ± 28.9 g/day vs 88.4 ± 26.2 g/day;ns) and lipids (81.2 ± 51 g/day vs 77.7 ± 33.3 g/day;ns).

Table III shows circulating levels of adipocytokines, leptin and adiponectin levels were higher in women than men.

Correlation analysis showed a significant correlation among leptin levels and the independent variables; diastolic blood pressure (r = -0.48; p = 0.002), resistin (r = -0.45; p = 0.01), TNF-alpha (r = -0.32; p = 0.03). Adiponectin levels were correlated with (age (r = 0.61; p = 0.02), HOMA (r = -0.33; p = 0.03). Interleukin 6 were correlated with TNF-alpha (r = 0.57; p < 0.001), weight (r = 0.35; p = 0.01), BMI (r = 0.42; p = 0.002), systolic blood pressure (r = 0.28; p = 0.03), c reactive protein (r = 0.39; p = 0.007). Resistin showed a correlation with BMI (r = 0.37; p = 0.01), systolic blood pressure (r = 0.35; p = 0.02), triglycerides (r = 0.30; p = 0.04), LDL-cholesterol (r = 0.35; p = 0.02), leptin (r = -0.45; p = 0.01), TNF-alpha (r = 0.39; p = 0.03), C-reactive protein (r = 0.35; p = 0.008). TNF-alpha was correlated with BMI (r = 0.35; p = 0.03), weight (r = 0.42; p = 0.004), resistin (r = 0.57; p = 0.001), diastolic blood pressure (r = 0.30; p = 0.04), leptin (r = -0.32; p = 0.03) and IL 6 (r = 0.39; p = 0.03).

In women, correlation analysis showed a significant correlation among leptin levels and the independent variables; resistin (r = -0.54; p = 0.01), TNF-alpha (r = -0.37; p = 0.03), diastolic blood pressure (r = 0.61; p = 0.01). Adiponectin levels were correlated with age (r = 0.53; p = 0.02) and c-reactive protein (r = -0.44; p = 0.02). Interleukin 6 were correlated with TNF-alpha (r = 0.54; p = 0.001), weight (r = 0.34; p = 0.01), BMI (r = 0.37; p = 0.02), systolic blood pressure (r = 0.33; p = 0.03), c reactive protein (r = 0.39; p = 0.009). Resistin showed a correlation with leptin (r = -0.54; p = 0.01) and triglycerides (r = -0.31; p = 0.03). TNF-alpha was correlated with weight (r = 0.48; p = 0.03), resistin (r = 0.57; p = 0.001), diastolic blood pressure (r = 0.38; p = 0.02), leptin (r = -0.37; p = 0.03) and IL 6 (r = 0.54; p < 0.001).

In men, correlation analysis showed a significant correlation among leptin levels and the independent

variables; resistin (r = -0.83; p = 0.001), triglycerides (r = -0.92; p = 0.02), systolic blood pressure (r = -0.69; p = 0.01) and C-reactive protein (r = -0.75; p = 0.03). Adiponectin levels were correlated with age (r = 0.63; p = 0.02) and HOMA (r = -0.77; p = 0.002). Interleukin 6 were correlated with glucose (r = 0.95; p = 0.001) and BMI (r = 0.64; p = 0.02). Resistin showed a correlation with leptin (r = -0.83; p = 0.001), systolic blood pressure (r = -0.63; p = 0.03), total cholesterol (r = 0.69; p = 0.013), c-reactive protein (r = 0.66; p = 0.02), LDL cholesterol (r = 0.64; p = 0.02), and triglycerides (r = -0.31; p = 0.03). TNF-alpha was correlated with total cholesterol (r = 0.94; p = 0.03) and LDL-cholesterol (r = 0.93; p = 0.001).

After univariate analysis, we performed a multivariate analysis. In this analysis adjusted, by age and sex with a dependent variable (resistin), the BMI remained in the model (F = 16.6; p < 0.05), with an increase of 0.23 (CI 95%: 0.06-0.41) ng/ml with each point of BMI. In a second model adjusted by sex and fat mass with a dependent variable (adiponectin), the age remained in the model (F = 4.46; p < 0.05), with an increase of 3.62 (CI 95%: 0.05-7.21) ng/ml with each year. In the third multivariate analysis adjusted by age, sex and fat mass with a dependent variable (interleukin 6), the HOMA, CRP and weight remained in the model (F = 8.8; p < 0.01), with an increase of 0.26 (CI 95%: 0.05-0.47) pg/ml with each point of HOMA, an increase of 0.43 (CI 95%: 0.10-0.76) pg/ml with each 1 mg/dl of CRP and an increase of 0.13 (CI 95%: 0.05-0.21) pg/ml with each kg of weight. In the fourth multivariate analysis adjusted by age, sex and fat mass with a dependent variable (TNF-alpha), resistin, IL-6 and weight remained in the model (F = 5.2; p < 0.01), with an increase of 1.49 (CI 95%: 0.46-2.53) pg/ml with each point of resistin, an increase of 1.20 (CI 95%: 0.38-2.10) pg/ml with each 1 ng/dl of IL-6 and an increase of 0.27 (CI 95%: 0.04-0.51) pg/ml with each kg of weight. In the fifth multivariate analysis adjusted by age, sex and fat mass with a dependent variable (leptin), BMI and TNF-alpha remained in the model (F = 4.1; p < 0.01), with an increase of 10.35 (CI 95%: 4.10-21.12) pg/ml with each point of BMI and a decrease of 10.16 (CI 95%: -20.37-0.76) pg/ml with each 1 pg/dl of TNF-alpha.

Discussion

The major finding of this study was that adipocytokines are related with different cardiovascular risk factors and anthropometric variables. However, these associations have a lot of different implications with each molecule and each parameter as shown in univariate and multivariate analysis.

In the literature, the most important variable that determines circulating leptin concentration is BMI,¹³ as detected in our study. In our patients, leptin concentrations are higher in females than in males, as detected by

other authors.¹⁴ The relationship of leptin with TNF- α detected in our patients might be explained by molecular pathways. Leptin expression is regulated by the actions of TNF α and interleukin-1, and in conditions of inflammation.¹⁵ The association of leptin and resistin levels detected in our univariate analysis has not yet been described. Only, Pagano et al.¹⁶ have been observed a weak association between resistin and adiponectin, but not leptin and resistin levels.

Adiponectin is exclusively expressed by mature adipocytes, with increasing expression and secretion during the process of adipocyte differentiation. Males have significantly lower adiponectin levels than females, this sexual dimorphism develops during pubertal development.¹⁷ Our data were congruent with these previous results. Moreover, adiponectin levels are decreased in severe obesity and conditions of insulin resistance,¹⁸ as shown in our male group of morbid obesity patients. The adjusted relation with age and adiponectin levels detected in multivariate analysis has not a clear physiological explanation and it might be an epiphenomena.

Adiponectin decreases lipid synthesis and glucose production in the liver and causes decreases in glucose and free fatty acid concentrations in the blood. Mantz-moros CS et al.¹⁹ have described a positive significant correlation of adiponectin levels with HDL-cholesterol and a negative with HOMA. Relationship with HOMA has been detected in our univariate analysis but in multivariate analysis the association disappeared.

Initial studies have demonstrated that obesity in mice is associated with increased circulating resistin levels.²⁰ Given the incomplete homology between human and mouse resistin and the absence in humans of one of three murine resistin isoforms, resistin in humans may have a different physiologic role than that in mice without a direct relationship with insulin resistance as shown our data. Considering the expression of resistin by mononuclear cells and that obesity is a state of low-grade inflammation with activated inflammatory cascades, resistin may indeed present a molecular link between metabolic signals, inflammation, obesity and atherosclerosis.

Interleukin 6 and TNF α have been implicated in the regulation of energy balance and are considered potent proinflammatory mediators.²¹ Adipose tissue has been estimated that it contributes about 30% of circulating IL-6, with visceral adipose tissue producing higher levels of IL6 compared with subcutaneous tissue and are related with cardiovascular risk factors.²² Levels of IL-6 are responsible for the increase in acute-phase proteins, such as C-reactive protein as our data shown.²³ TNF- α and IL-6 can directly lead to insulin resistance by inducing serine phosphorylation of the insulin receptor, which inhibits insulin signaling.²⁴ This action might explain the relation of HOMA and IL-6 in our model.

In our population, no correlations between dietary intake and adipocytokines levels were detected. Yan-

nakoulia et al.²⁵ have been described a positively association of leptin levels with energy intake from carbohydrates and negatively with dietary fat. Perhaps the difference of these results is due to different populations, morbid obese patients in our study and healthy subjects in the other. In previous studies,²⁶ no significantly correlations were observed between serum adiponectin or resistin concentrations and dietary intakes, too. Perhaps, new intervention (diets, drugs or bariatric surgery) designs could elucidate these unclear relationships of adipocytokines and dietary intakes.²⁷⁻²⁹

In conclusion, circulating adipocytokine concentrations are associated with different cardiovascular risk factors and anthropometric variables in morbid obese patients. Further studies are needed to analyze this unclear topic area with clinical and therapeutic implications.

Reference

1. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
2. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chemistry* 2004; 50: 1511-1525.
3. Matsuda M, Shimomura I, Sata M. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-37491.
4. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
5. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73-76.
6. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
7. Matsuzawa Y. Adipocytokines: Emerging therapeutic targets. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 58-62.
8. DA de Luis, M Gonzalez Sagrado, R Conde, R Aller, O Izaola. Circulating adipocytokines in obese non diabetic patients, relation with cardiovascular risk factors, anthropometry and resting energy expenditure. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 374-378.
9. 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: 412-414.
10. Feurer ID, Mullen JL. Bedside measurement of resting energy expenditure and respiratory quotient via indirect calorimetry. *Nutr Clin Pract* 1986; 1: 43-49.
11. Pichard C, Slosman D, Hirschel B, Kyle U. Bioimpedance analysis: an improved method for nutritional follow up. *Clin Res* 1993; 41: 53^a.
12. Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. Ed: University of Granada, 2003.
13. Speakman JR, Stubbs RJ, Mercer JG. Does body mass play a role in the regulation of food intake? *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 473-487.
14. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 875-888.
15. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433.
16. Pagano C, Marin O, Calcagno A, Schiappelli P, Pilon C, Milan C. Increased serum resistin in adults with Prader-Willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4335-4340.

17. Bootnes A, Kratzsch J, Seidel B. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4053-4061.
18. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S. Adiponectin and metabolic syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
19. Mantzoros CS, Manson JE, Meigs J, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycaemic control, more favourable lipid profile and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4542-4548.
20. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and TNF alpha. Effect of weight loss in obese patients. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 535-542.
21. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induced adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
22. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282.
23. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-920.
24. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4854-4858.
25. Abdella NA, Mojiminiyi OA, Moussa MA, Zaki M, Al Mohammedi H. Plasma leptin concentration in patients with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factors and insulin resistance. *Diabet Med* 2005; 22: 278-285.
26. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730-1736.
27. De Luis DA, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Conde R. The effects of a low fat versus a low carbohydrate diet on adipocytokines in obese adults. *Hormone Research* 2007; 67: 296-300.
28. De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado, Conde R, Pérez Castrillon JL. Effects of lifestyle modification on adipocytokine levels in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 33-39.
29. De la Torre NG, Rubio MA, Bordiu E, Cabrerizo L Aparicio Hernández E. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; Epub ahead of print.

Original

Análisis de las encuestas sobre etiquetado nutricional realizadas en el Hospital La Paz de Madrid durante la 9ª edición del “Día Nacional de la Nutrición (DNN) 2010”

V. Loria Kohen, A. Pérez Torres, C. Fernández Fernández, M. Villarino Sanz, D. Rodríguez Durán, L. Zurita Rosa, L. Bermejo López y C. Gómez Candela

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz de Madrid. IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Resumen

Introducción: El etiquetado nutricional es toda la información en relación con el valor energético y los nutrientes que componen al alimento y representa una valiosa herramienta para ayudar a los consumidores a tomar decisiones informadas acerca de su dieta y estilo de vida. Sin embargo, es poco conocido como percibe el consumidor esta información.

Objetivos: Conocer el grado de información de la población encuestada sobre el etiquetado nutricional y evaluar aspectos como atención, lectura, comprensión y uso del mismo.

Materiales y métodos: 200 voluntarios que asistieron el día 28 de mayo de 2010 (Día Nacional de la Nutrición DNN) al Hospital La Paz y completaron un cuestionario sobre etiquetado nutricional autoadministrado, consistente en 10 preguntas cerradas de opción múltiple.

Resultados: El colectivo entrevistado (66,7% mujeres y 33,3% hombres) presentaba una edad media de $42,0 \pm 15$ años y un IMC de $24,1 \pm 3,8$ kg/m². Un 86,5% tenía estudios medios y superiores. Un 77,1% conocía el concepto del etiquetado nutricional. El porcentaje fue significativamente mayor entre aquellos con estudios superiores (primarios 7,1%, medios 32,1% y superiores 60,9%; $p < 0,0001$) y en las edades comprendidas entre 30-49,9 años (42,3% vs 25% en mayores de 50 años, $p < 0,05$). Un 73,8% declaró que leía el EN siempre o casi siempre; entre aquellos que declararon que los leían siempre 67,7% fueron mujeres y 71% tenía estudios superiores. Un 53,8% de los mayores de 50 años declaró no poder leer el etiquetado debido al tamaño reducido de las letras. La información que despierta mayor interés sobre los consumidores son las calorías (61%), las grasas (39%) y el colesterol (25,7%). Las preguntas relacionadas con conocimientos nutricionales tuvieron un bajo porcentaje de

KNOWLEDGE OF NUTRITION LABELLING IN GENERAL POPULATION. ASSESSMENT SURVEYS CONDUCTED IN LA PAZ UNIVERSITY HOSPITAL IN MADRID DURING THE 9TH “NATIONAL NUTRITION DAY 2010”

Abstract

Introduction: Nutrition labelling (NL) provides information on the energy and nutrients in a food and it represents a valuable tool to help consumers make informed decisions about their diet and lifestyle. However, little is known about how consumers perceive the nutrition labelling information.

Objectives: Evaluate the knowledge of NL of a population survey and examine aspects such as attention, reading, understanding and utility.

Material and methods: 200 volunteers were interviewed about NL on National Nutrition Day (NND) on May 28, 2010 at the La Paz University Hospital in Madrid. The questionnaire was self-administered and this contained 10 closed multiple choice questions.

Results: The surveyed group (66.7% women and 33.3% men) had a mean age of 42.0 ± 15 years and a BMI of 24.1 ± 3.8 kg/m². A percentage of 86.5% had completed secondary and higher education. The concept about NL was known by 77.1% of them. This percentage was significantly higher according to the level of their studies (primary 7.1%, secondary 32.1% and higher studies 60.9%; $p < 0,0001$) and also regarding the age range (42.3% vs. 25% of over that 50, $p < 0.05$). 73.8% always or almost always readied NL; 67.7% of those who declared that always readied were women and 71% had higher education. 53.8% of people over 50 years were not capable of reading labels due to the small letters. The most interesting information for the consumers was: calories (61%), fats (39%) and cholesterol (25.7%). Nutritional concepts questions had a low percentage of right answers, especially in volunteers with lower level of education and among older age groups.

Conclusions: Results show that consumers have a low level of nutrition information that would enable a better choice to purchase food. Nutrition education is needed should be necessary to NL had a significant impact on the

Correspondencia: Viviana Loria Kohen.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.
E-mail: vloria@hotmail.com

Recibido: 22-VII-2010.

1.ª Revisión: 7-X-2010.

Aceptado: 13-X-2010.

respuestas correctas, sobre todo en el grupo con menor nivel de estudios y entre las personas mayores.

Conclusiones: Los resultados obtenidos muestran que la población presenta un nivel bajo de información nutricional que permita hacer una mejor elección de los productos que se compran. La educación nutricional es necesaria para que el etiquetado nutricional tenga impacto en la elección de los alimentos, ya que permite informar y concienciar a la población sobre como la dieta puede contribuir al mantenimiento de la salud y la prevención de la enfermedad.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:97-106)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5048

Palabras clave: *Etiquetado nutricional. Consumidores. Nutrición. Información. Día nacional de la nutrición.*

Abreviaturas

EN: etiquetado nutricional.

CDO: Cantidades Diarias Orientativas.

GDA: Guideline Daily Amounts.

DNN: Día Nacional de la Nutrición.

SEEDO: Sociedad Española para el estudio de la Obesidad.

OCDA: Observatorio del Consumo y la Distribución Alimentaria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

CIAA: Confederación de Industrias Agroalimentarias de la Unión Europea.

IFIC: International Food Information Council Foundation.

Introducción

Desde hace algunos años se está otorgando cada vez más importancia a la salud y el bienestar personal, ya que la sociedad actual evoluciona hacia estilos de vida más saludables. Por eso se buscan dietas equilibradas, se analiza más la composición de los productos alimenticios y se adquieren alimentos más acordes a las necesidades personales.

El estilo de vida constituye uno de los determinantes que más influencia ejerce en el estado de salud de una población. Teóricamente, la adopción generalizada de un estilo de vida saludable podría reducir la mortalidad global, los índices de obesidad y de dolencias derivadas de forma muy significativa. Sin embargo, en esta búsqueda no se pueden catalogar los alimentos como buenos o malos, ya que depende de cada persona y de su situación. No obstante, todos los profesionales en alimentación y salud coinciden en señalar la importancia de conocer lo que comemos y de cómo incide la ingesta de alimentos en nuestra salud. La orientación nutricional de los productos conduce a una sociedad más informada y saludable¹.

En muchos lugares del mundo, las empresas de alimentación, los consumidores y los gobiernos están ree-

foods election. Therefore, this fact could contribute to the maintenance of health and disease prevention

(*Nutr Hosp.* 2011;26:97-106)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5048

Key words: *Food labeling. Consumers. Nutrition. Information. National nutrition day.*

xaminando el tipo de información nutricional en las etiquetas de los alimentos. Es importante que la información de nutrición que se proporcione sea apropiada y comprensible para los consumidores ya que, a pesar de no ser el único condicionante, va a afectar la elección de alimentos y sus comportamientos. Potencialmente, el etiquetado de alimentos representa una valiosa herramienta para ayudar a los consumidores a tomar decisiones informadas acerca de su dieta y estilo de vida^{2,3}.

Actualmente, existen básicamente dos tipos de etiquetado de productos, que se diferencian en su obligatoriedad y en la información que ofrecen al consumidor:

– *Etiquetado general:* Es la tarjeta de presentación del producto, siendo un medio de control de la seguridad y la calidad en los alimentos. En España se regula por el Real Decreto RD 1334/1999, de 31 de julio, por el que se aprueba la Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios y por la Directiva Europea 2000/13/CE y sus posteriores modificaciones. Las indicaciones obligatorias de las etiquetas son La denominación de venta, lista de ingredientes, identificación de la empresa, contenido neto, fecha de caducidad o fecha de duración mínima, condiciones especiales de conservación, modo de empleo, grado alcohólico, lote y lugar de origen en el caso de los extracomunitarios o que puedan llevar a confusión sobre su origen o lo requiera su legislación específica. Además, las etiquetas deben indicar claramente los ingredientes clasificados como posibles alérgenos.

– *Etiquetado nutricional:* es toda la información sobre el valor energético y nutrientes como proteínas, hidratos de carbono, grasas, fibra, sodio, vitaminas y minerales. A día de hoy este etiquetado es facultativo, sólo pasa a ser obligatorio cuando incluye un mensaje sobre propiedades nutritivas del alimento. El etiquetado nutricional debe realizarse de acuerdo al Real Decreto 930/1992, de 17 de julio.

La importancia del etiquetado de los alimentos radica en su papel como principal medio de comunicación entre los productores y vendedores de alimentos por una parte, y por otra, sus compradores y consumidores. Hasta el momento actual, el sistema de etiquetado en el entorno europeo ha evolucionado en función de las necesidades y derechos informativos del consumidor. En este proceso la industria de la alimentación llegó a la conclusión de la necesidad de implantar un sistema de etiquetado con las características y forma de presentación del tipo GDA/CDO.

Actualmente, un gran número de empresas está introduciendo en sus productos un sistema de etiquetado nutricional denominado CDO/GDA. "CDO" son las siglas correspondientes en español a "Cantidades Diarias Orientativas". El equivalente en inglés es "Guideline Daily Amounts" o "GDA". Las CDO/GDA indican la cantidad de energía (Calorías) y determinados nutrientes (grasas, grasas saturadas, sodio y azúcares) que aporta una ración de un determinado alimento o bebida, con respecto a las necesidades diarias de una persona.

El sistema de etiquetado CDO/GDA debe aportar una información nutricional sencilla, rigurosa y objetiva sobre la composición del producto. El sistema CDO no pretende calificar o catalogar productos sino que su función es meramente informativa.

Existen diferencias entre los diversos sistemas empleados en los países europeos en la presentación de la información nutricional de los alimentos. Conscientes de la importancia que ha ido adquiriendo progresivamente la presencia de información nutricional para el consumidor, la Confederación Europea de Industrias de Alimentación y Bebidas (en adelante CIAA) ha realizado una propuesta para unificar y aumentar esta información que a día de hoy es de aplicación voluntaria.

El debate actual sobre la información nutricional de las etiquetas de los productos se centra en la futura obligatoriedad de la misma, por lo que deberá proporcionarse de acuerdo a un nuevo modelo unificado y coherente con las necesidades de fabricantes y consumidores.

Como ya se viene realizando desde hace 9 años, cada 28 de mayo se celebra el Día Nacional de la Nutrición (DNN). El Día Nacional de la Nutrición es una iniciativa que pone en marcha la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD), y que quiere ser referente para todos aquellos que estén preocupados por un tema de vital importancia para el bienestar social y sanitario de la población: la nutrición^{4,5}. El lema de este año fue "*lee las etiquetas de los alimentos, alimenta tu información*", por lo que se decidió realizar en el Hospital la Paz de Madrid una encuesta con los siguientes objetivos:

- Conocer el grado de información de la población encuestada sobre el etiquetado nutricional de los alimentos.
- Evaluar aspectos como la atención, lectura, comprensión y uso del etiquetado nutricional por los consumidores encuestados.

- Poner de manifiesto el tipo de formato mejor valorado en el etiquetado de los alimentos.

Así mismo, con motivo de la celebración del Día Nacional de la Nutrición (DNN) se les ofreció a los encuestados participar de una Charla sobre "Etiquetado nutricional" (EN): que consistió en una conferencia dirigida al público general con mensajes básicos sobre los componentes del etiquetado nutricional, la legislación que los regula y diferentes aspectos que el consumidor debe tener en cuenta a la hora de leer las etiquetas de los alimentos.

Material y métodos

Se realizó un cuestionario sobre el etiquetado nutricional autoadministrado y consistente en 10 preguntas cerradas de opción múltiple. Las encuestas fueron respondidas por 200 voluntarios que incluyeron a trabajadores del hospital y personas que asistieron el día 28 de mayo de 2010 (Día Nacional de la Nutrición DNN) al Hospital La Paz de Madrid y que aceptaron participar en el estudio.

Para la determinación del estado nutricional de los encuestados se empleó el peso y la talla autoreportado y a partir de esos datos se determinó el IMC a través de su correspondiente fórmula (Peso/Talla²) y los datos fueron clasificados según los criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)^{6,7}.

El análisis estadístico de los datos, se realizó con el programa SPSS 9.0 (SPSS Inc.)

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Las proporciones entre grupos se compararon mediante el test Chi². Los datos cuantitativos entre dos grupos se compararon mediante el test de la t-Student y el test de U-Mann Whitney, dependiendo de la distribución de los datos. En la comparación de datos cuantitativos entre más de dos grupos, se utilizaron el test de la ANOVA y el test de Kruskal Wallis, dependiendo de la distribución de los datos. Para todas las pruebas estadísticas se han considerado como valores significativos aquellos con $p < 0,05$.

Resultados

Un 66,7% de los encuestados fueron mujeres y 33,3% hombres. La edad media del colectivo fue de $42,0 \pm 15,1$ años, concentrándose el mayor grupo entre los 30 y 50 años de edad (38%).

El nivel de estudios es un aspecto clave al tener en cuenta las respuestas obtenidas al cuestionario, en este caso el 86,5% declaró tener estudios medios y superiores.

Otro aspecto a tener en cuenta es el estado nutricional de los participantes, ya que personas preocupadas por su peso corporal podrían recurrir más a la lectura de

Tabla I
Características generales de la población encuestada

	Total	Hombre	Mujer
Edad (años)	42,0 ± 15,1	39,5 ± 1,4	41,8 ± 2,1
Peso (kg)	66,5 ± 12,3	73,7 ± 1,72*	62,6 ± 1,0
Talla (m)	1,65 ± 0,09	1,72 ± 0,01*	1,62 ± 0,01
IMC (kg/m ²)	24,1 ± 3,8	24,5 ± 0,4	23,8 ± 0,4
<i>Nivel de estudios - n (%)</i>			
- Sin estudios	3 (1,6)	1 (1,6)	2 (1,6)
- Estudios Primarios	20 (10,6)	6 (9,5)	14 (11,2)
- Estudios Medios	57 (30,3)	42 (23,8)	15 (33,6)
- Estudios Superiores	108 (57,4)	67 (65,1)	41(56,6)
<i>Diagnóstico nutricional según IMC** - n (%)</i>			
- Bajo peso	2 (1,1)	1 (1,8)	1 (0,9)
- Normopeso	110 (66,7)	74 (68,5)	36 (63,2)
- Sobrepeso I	21 (11,7)	9 (15,8)	12 (12,1)
- Sobrepeso II	19 (11,5)	6 (10,5)	13 (12,0)
- Obesidad I	11 (6,7)	5 (8,8)	6 (5,6)
- Obesidad Mórbida	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,9)

*p < 0,0001.

** (SEEDO, 2000; Salas-Salvadó et al., 2007).

las etiquetas nutricionales. El IMC medio fue de 24,1 ± 3,8 kg/m². Sólo hubo 2 casos de bajo peso (1,1%) y el 33,1% tenía algún grado de sobrepeso u obesidad. Las características generales de los encuestados se describen en la tabla I.

A través de la *pregunta 1* del cuestionario se quiso evaluar el conocimiento y la comprensión sobre el concepto del EN. Un 77,1% de los encuestados respondió de forma correcta. A pesar de no existir diferencias significativas en las respuestas obtenidas por sexo, un 67,8% de las mujeres respondió de forma correcta en contraste con un 32,2% de los hombres.

El nivel de estudios tuvo una gran influencia sobre la respuesta obtenida. Si bien inicialmente la población encuestada fue clasificada en 4 categorías (sin estudios, estudios primarios, medios o superiores) se decidió excluir la categoría sin estudios ya que sólo 3 de los voluntarios pertenecían a la misma.

Los voluntarios con estudios superiores respondieron correctamente en un porcentaje significativamente mayor a aquellos con menor nivel de estudios (estudios primarios 7,1%, medios 32,1% y superiores 60,9%; p < 0,0001), además existió una asociación lineal entre esta variable y el porcentaje de respuestas correctas obtenidas (p < 0,01) (fig. 1).

Respecto a la respuesta obtenida de acuerdo al estado nutricional de los voluntarios no se incluyó a los clasificados como bajo peso ya que sólo representaron un 1,1% del total de la muestra. No existieron diferencias en el porcentaje que respondió correctamente a esta primera pregunta entre los que tenían un IMC en rangos de normalidad o con sobrepeso u obesidad.

Otra variable que influyó de forma significativa sobre el porcentaje de respuestas correctas obtenidas

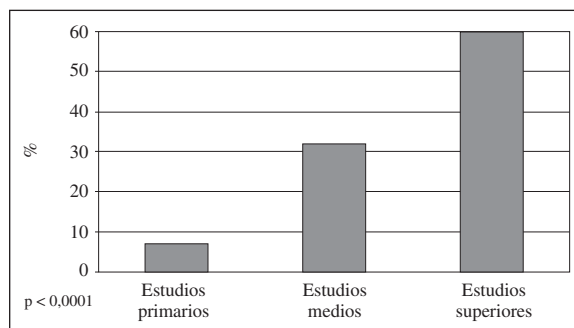


Fig. 1.—Porcentaje de encuestados que responde correctamente a la pregunta sobre el conocimiento y la comprensión del concepto del etiquetado nutricional según su nivel de estudios.

fue la edad de los encuestados. El porcentaje de respuestas correctas más elevado correspondió a las edades comprendidas entre 30-49,9 años (42,3%) y el más bajo a los mayores de 50 años (25%) p < 0,05 (fig. 2).

La *pregunta 2* se incluyó con la finalidad de conocer el interés y la frecuencia con la que se realiza la lectura del EN.

Un elevado porcentaje de los encuestados mostró gran interés ya que el 73,8% declaró que los leía siempre o casi siempre. Un porcentaje importante (8,1%) no efectuaba habitualmente su lectura por la dificultad de leer las letras pequeñas que se emplea en muchos envases. Sólo un 18,1% reflejó no tener interés por la lectura del EN de forma habitual.

No se encontraron diferencias significativas en el nivel de lectura por sexo ni por nivel de estudios, no obstante entre aquellos que declararon que siempre los leían un 67,7% fueron mujeres y un 71% tenía estudios superiores.

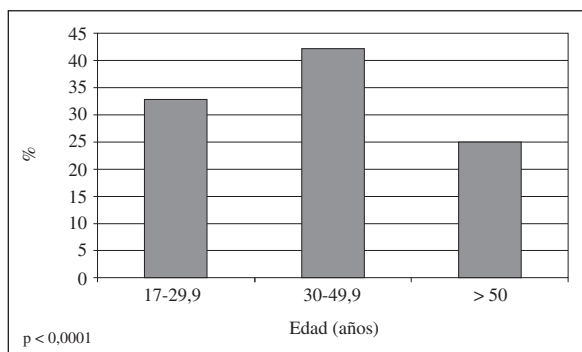


Fig. 2.—Porcentaje de encuestados que responde correctamente a la pregunta sobre el conocimiento y la comprensión del concepto del etiquetado nutricional según la edad.

Respecto al estado nutricional de los encuestados aquellas con IMC en rangos de normalidad declararon leerlos con una frecuencia de “siempre” (72%) o “casi siempre” (69,8%) mientras que aquellas clasificadas como sobrepeso u obesidad lo hacían “siempre” en un 28% y “casi siempre” un 30,2%. Encontramos diferencias significativas en las respuestas obtenidas en función de la edad. El grupo de menor edad comprendida entre 17-29,9 años fue el que mostró el mayor desinterés por la lectura del EN. Un 53,8% de los mayores de 50 años declaró no poder leer el etiquetado debido al tamaño reducido de las letras (tabla II).

La pregunta 3 quiso determinar el conocimiento respecto a la obligatoriedad del EN. Observamos un amplio desconocimiento en este aspecto ya que sólo un 4,8% respondió de forma correcta. Un 95,2% creía que el EN era obligatorio o desconocía la respuesta (fig. 3).

La pregunta 4 quería determinar cuáles son los nutrientes que despiertan mayor interés sobre los consumidores y por tanto en cuáles fijan mayor atención al realizar la lectura del EN.

Las calorías contenidas por el alimento fue la respuesta seleccionada por el porcentaje más alto de encuestados (61%). En orden siguiente se eligió las grasas y el colesterol (39% y 25,7% respectivamente). El sodio fue seleccionado sólo por un 4,3% de los encuestados.

Encontramos que aquellos voluntarios con nivel educativo superior leían el contenido de grasas de

Tabla II
Frecuencia de lectura del etiquetado nutricional en función de los encuestados

Frecuencia de lectura (%)	Edad (años)		
	17-29,9	30-49,9	> 50
Siempre	15,6	46,9	37,5
Casi siempre	28,7	38,3	33
Nunca	48,6	27	24,3
No puede	0	46,2	53,8

p < 0,05.

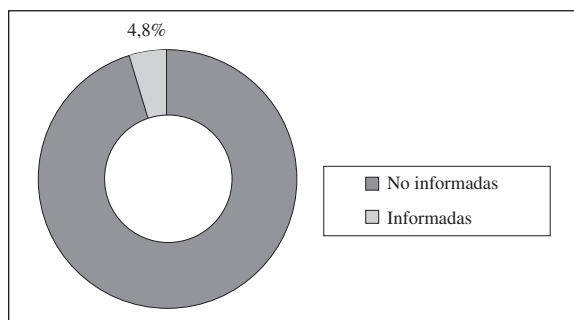


Fig. 3.—Porcentaje de personas informadas sobre la inexistencia de la obligatoriedad del EN.

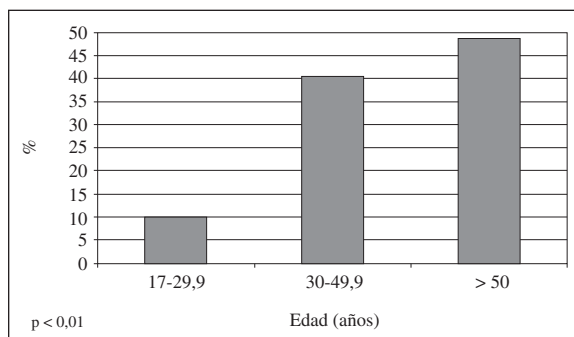


Fig. 4.—Porcentaje de encuestados que se interesa por el contenido de colesterol que figura en el EN según la edad.

forma significativamente mayor a los restantes (estudios superiores: 70,1% vs medios: 24,7% y primarios: 5,2%; p < 0,01), con una asociación lineal p > 0,01. Estas diferencias en cambio no se observaron para los otros nutrientes sobre los que se preguntó.

Ni el sexo de los encuestados ni su estado nutricional modificaron significativamente la elección de los nutrientes. Respecto a la edad, el grupo con más de 50 años fue el que declaró leer en mayor porcentaje la información respecto al contenido de colesterol de los alimentos (49% p < 0,01), existiendo una asociación lineal entre la elección de esta respuesta y la edad (p < 0,001) (fig. 4).

La pregunta 5 quería determinar si se conoce el tipo de aceites que con mayor frecuencia se emplean cuando se declaran entre los ingredientes la presencia de “aceite vegetal”. Encontramos que existe una gran confusión respecto a esta información debido a la gran variedad de respuestas obtenidas. Un 36,7% lo asoció a la presencia de aceite de girasol, 10% al aceite de oliva y un 29,5% al aceite de palma y coco, el porcentaje restante declaró desconocer la respuesta.

No encontramos diferencias significativas en la respuesta obtenida por sexo ni estado nutricional. Respecto al nivel de estudios un 73,3% de los encuestados con estudios superiores respondió que asociaba la presencia de aceite vegetal con aceite de palma y coco, este porcentaje fue significativamente mayor al encontrado entre aquellos con nivel medio (23,3%) o primario (3,3%) p < 0,001.

Las personas de mayor edad (> 50 años) reflejaron una menor información respecto a esta pregunta, sólo un 19,7% señaló al aceite de coco y palma frente al 41% y 39,3% correspondientes a los grupos de 17-29,9 y 30-49,9 años respectivamente $p < 0,0001$.

La *pregunta 6* relacionada a la fecha de caducidad de los productos tuvo un elevado porcentaje de respuestas correctas (89%) lo que demuestra un mayor conocimiento en la población encuestada respecto a este tema. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas correctas en ninguna de las variables analizadas.

La *pregunta 7* respecto a las cantidades diarias orientativas (CDOs) tuvo un porcentaje de respuestas correctas bastante elevado (71%). El nivel educativo influyó significativamente sobre el porcentaje de respuestas correctas (superiores: 66,7%, medios: 23,9% y primarios: 9,9%; $p < 0,0001$). Encontramos una asociación lineal entre el nivel de estudios y las respuestas correctas obtenidas ($p < 0,0001$).

Como cabía esperar y tal como sucedió en la *pregunta 5*, las personas de mayor edad (>50 años) mostraron tener una menor información respecto a este concepto ya que respondió correctamente sólo un 25% del total frente al 32,1% y 42,9% de los otros grupos etarios $p < 0,001$.

No se encontraron diferencias en las respuestas correctas obtenidas en función del sexo ni del estado nutricional.

La *pregunta 8* pretendió determinar el nivel de información sobre los ácidos grasos que componen la dieta y su interpretación al presentarse esta información en el EN. Un 66,5% de los encuestados respondió de forma correcta, mientras que el 33,5% restante declaró no poder identificar el tipo de ácidos grasos menos saludable.

Una vez más el nivel de estudios tuvo un papel determinante sobre el porcentaje de respuestas correctas obtenidas. El 62,6% de los de nivel educativo superior respondió correctamente frente al 27,5% con estudios medios o el 9,9% de estudios primarios, $p < 0,05$. Encontramos una asociación lineal entre ambas variables ($p < 0,05$).

La *pregunta 9* analizó el nivel de conocimiento respecto al concepto de "alimento light". Un 36,9% respondió de forma correcta asociando este término a la reducción del 30% de las calorías en relación a alimento de referencia. Un 27,1% lo relacionó con alimentos que no tenían azúcares añadidos y un 11,9% a la reducción de grasas.

El porcentaje de encuestados que consideró que eran alimentos sin aporte calórico se elevó al 18,1%, opción que fue elegida por un 16,7% de los que padecían sobrepeso u obesidad.

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de respuestas correctas por sexo ni por estado nutricional. El nivel educativo una vez más fue clave en el porcentaje que tuvo una elección correcta ya que un 42,3% de los que tenían estudios superiores respondió correc-

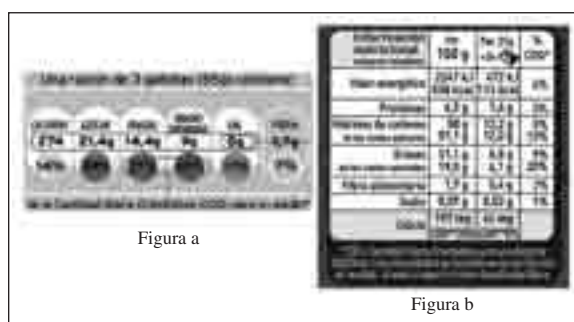


Fig. 5.—Tipos de etiquetado presentados en la pregunta 10.

tamente frente al 8,3% de los que tenían estudios primarios y al 38,1% con estudios medios; $p < 0,01$.

No se encontraron diferencias significativas por edad, aunque el grupo de mayor edad (> 50 años) fue el que tuvo el menor porcentaje de respuestas correctas (27,9%).

Finalmente, con la *pregunta 10* se quiso determinar cuál de los dos formatos de EN ejemplificados resultaba más comprensible para los encuestados.

– *El primer formato* (formato a): empleaba un código de colores en base a las CDOs en el que se muestra la cantidad de energía y de ciertos nutrientes (grasas, grasas saturadas, azúcares, sal y fibra) de una ración de un alimento, así como el porcentaje que supone dicha cantidad sobre las CDOs, expresada en unidades o gramos del alimento.

– *El segundo formato* (formato b): tenía presentación en tabla, expresándose el aporte calórico y de nutrientes por 100 g de alimento, por ración (expresada en gramos y unidades) y como % CDO. En este caso la información se presentó para las calorías aportadas; proteínas; hidratos de carbono totales y en forma de azúcares; grasas totales y de tipo saturadas, fibra alimentaria, sodio y calcio (fig. 5).

Un 60% de los encuestados escogió la opción de formato b como la más comprensible. No se encontraron diferencias significativas en la elección por ninguna de las variables analizadas (sexo, edad, nivel de estudios o estado nutricional).

Discusión

La etiqueta nutricional es un vehículo importante que los fabricantes de alimentos pueden utilizar para comunicar información esencial sobre el valor nutricional y la composición de su producto. Sin embargo, a pesar de proporcionar amplia información de nutrición en las etiquetas de los alimentos desde hace muchos años en algunos países como Estados Unidos, las tasas de obesidad han aumentado y los consumidores expresan confusión acerca de la forma en que dicha información es transmitida³.

Investigar la opinión de los consumidores permite identificar su nivel de conocimientos acerca de nutri-

ción y conocer su comportamiento al realizar la compra proporciona una perspectiva de gran utilidad para tomar decisiones sobre el desarrollo y comercialización de productos alimenticios y para la formulación de políticas orientadas a mejorar la nutrición y la salud de la población.

En base a los resultados de nuestro cuestionario pudimos observar un adecuado conocimiento sobre el concepto del EN y un elevado interés por el mismo, ya que resultó ser consultado “siempre” o “casi siempre” por las tres cuartas partes de la población encuestada. Estos resultados son similares a los obtenidos en otra encuesta realizada por el Observatorio del Consumo y la Distribución Alimentaria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (OCDA) que refleja que en España, la consulta del etiquetado en los productos de alimentación es muy elevada, alcanzando el 61,2% de los consumidores⁸. En cambio, algunos estudios sugieren que el uso real del EN durante la compra de alimentos puede ser mucho menor al que suele declararse⁹.

Dentro de la información seleccionada el contenido calórico de los alimentos es el que se consultó con mayor frecuencia, seguido de las grasas y el colesterol, resultados también coincidentes con los de la OCDA y otros estudios realizados en Europa^{2,7}. Llama la atención el bajo porcentaje que consulta el contenido de sodio de los alimentos según esta encuesta, teniendo en cuenta la alta prevalencia de hipertensión en la población española¹⁰.

Para la mayor parte de las preguntas efectuadas no se encontraron diferencias significativas en los resultados obtenidos para hombres y mujeres, aunque las mujeres tuvieron un porcentaje de lectura superior al alcanzado por los hombres, resultado también obtenido en la encuesta del OCDA⁶.

Respecto al estado nutricional, si bien cabría esperar un mayor nivel de lectura entre aquellas personas con sobrepeso u obesidad como medida para controlar la ingesta calórica, no se encontraron estas diferencias. Esto podría indicar una falta de información sobre la importancia de leer el EN como dato relevante para conocer el contenido calórico de los alimentos y, de este modo, su aporte al total de la dieta. Una investigación realizada por el International Food Information Council Foundation en 2006, en cambio, revela que la etiqueta de los alimentos es nombrada como uno de las tres principales fuentes de información por parte de aquellos que están tratando de hacer una dieta¹¹.

El nivel educativo de los encuestados, fue un factor determinante en la proporción de respuestas correctas obtenidas, ya que aquellos encuestados con mayor nivel educativo conocían en mayor medida el concepto de EN y mostraron un nivel de información más elevado respecto a los diferentes conceptos nutricionales, como el tipo de grasas, su influencia sobre la salud u otros conceptos como el de “light” o la cantidad diaria orientativa sobre los que se preguntó.

Las personas mayores mostraron un nivel de información más bajo en algunas preguntas y un menor

nivel de lectura del EN relacionado con la dificultad para poder leer la letra pequeña, un limitante frecuente en la lectura del etiquetado mencionado en otras investigaciones similares que incluyeron personas mayores². Sobre este aspecto cabe destacar que la Confederación de Industrias Agroalimentarias de la Unión Europea (CIAA) ha establecido unos criterios de coherencia en cuanto al diseño y estilo en la presentación de la información a través de sus recomendaciones para un esquema común etiquetado nutricional donde se fijan pautas sobre el tamaño en que debe presentarse los datos. Se recomienda que el ancho de un icono individual de CDO/GDA para cada nutriente sea como mínimo de 8 mm y de 12 mm de alto, la letra que hay por encima y por debajo de los iconos no debería tener un tamaño menor de 8 puntos. La adecuada implantación de estas medidas podría contribuir a una mejora en el nivel de lectura efectuado por las personas mayores.

Dentro del grupo de personas de más de 50 años el nutriente que despertó mayor interés por su lectura fue el colesterol, esto demuestra que con frecuencia la lectura del EN se realiza para seleccionar alimentos en función de la presencia de alguna enfermedad, sobre todo en el caso de los mayores, y no como medida general para mejorar su nutrición. Algunos estudios revelan que la lectura suele realizarse cuando producto es nuevo en el mercado, se adquiere una marca que no es habitual en su cesta de la compra o cuando son productos de marcas propias^{2,6}.

Llama la atención el elevado porcentaje de encuestados que creía que el EN era obligatorio, lo que podría indicar una percepción del importante valor dado a la presencia de esta información. Así, en la encuesta realizada por el Observatorio del Consumo y Distribución Alimentaria, 2006 la mayoría de los encuestados (95,1%) consideraba que debería ser una información obligatoria en las etiquetas de los productos alimenticios y calificaba la presencia de esta información en el etiquetado como “fundamental”⁶.

Prácticamente las tres cuartas partes de los encuestados conocía el concepto de las CDO/GDA. Esta cifra es elevada sobre todo teniendo en cuenta que este es un concepto bastante reciente y menos difundido en la población general. Estas cifras son similares a las reportadas en un estudio promovido por el Consejo Europeo de Información sobre Alimentación, EUFIC en el que el 79% de los encuestados “había oído hablar del mismo”¹².

Al preguntar por el tipo de etiquetado más aceptado dentro de las dos opciones dadas, más de la mitad de los encuestados seleccionó la presentación en formato tabla. Esto también se ha observado en otros estudios realizados en población americana en el que al preguntar a los consumidores sobre las preferencias para la presentación de la información sugieren presentar los gramos y porcentajes en forma de tabla o columna⁹.

Respecto a la elección del formato de etiquetas más aceptado existe mucha controversia. El grado de implantación del modelo GDA de etiquetas nutriciona-

les en los países europeos está bastante avanzado y es considerado en general práctico y útil. El estudio del EUFIC, revela que el 67% de los consumidores en Reino Unido era capaz de interpretar correctamente este sistema y más del 80% podía identificar el producto más adecuado a sus necesidades nutricionales. Otros estudios sostienen que el 82% de los consumidores alemanes creen que la presentación de las CDO/GDA de los valores nutricionales en forma de porcentaje era informativa, clara y fácil de entender. Opina así el 75% de los compradores irlandeses consultados¹³.

Una revisión realizada evidenció un interés generalizado de los consumidores por recibir información nutricional en los envases, aunque este interés es muy variado según distintas situaciones y productos. Los consumidores coincidieron en la utilidad de recibir la información simplificada del producto en el frente del envase, sin embargo, difirieron en los distintos formatos más aceptados (códigos por colores, cantidades diarias orientativas, uso de logotipos saludables, etc.). Además, se observó que los consumidores en general comprenden bien los formatos más comunes de señalización, sin embargo, se desconoce su nivel de empleo al efectuar la compra o como condiciona su lectura esa compra, por lo que estos autores concluyen que son necesarias investigaciones adicionales en un escenario del mundo real¹⁴.

En Estados Unidos una de las herramientas de comunicación desarrolladas para ayudar a los consumidores a aplicar las directrices nutricionales es el panel de datos de nutrición (Nutrition Facts Panel —NFP—), que provee información sobre el contenido de nutrientes de los alimentos y bebidas. Esta información está pensada para ayudar a los consumidores en la toma de decisiones fundamentadas y basadas en la salud acerca de lo que hay que comer y beber en el contexto de su dieta diaria. Desde 2003 la International Food Information Council Foundation (IFIC) ha llevado a cabo una investigación cualitativa y cuantitativa para explorar cómo perciben los consumidores, comprender y aplicar la información de la salud y la nutrición en las etiquetas de los alimentos cuando compran o consumen los alimentos y bebidas. Según la misma, aproximadamente el 58% de los consumidores dicen que utilizan el panel de datos de nutrición cuando deciden comprar un determinado alimento o bebida, especialmente cuando lo compran por primera vez o para comparar dos productos con precios similares. A pesar de la elevada frecuencia de uso de este panel, sólo a una cuarta parte de los consumidores les resulta fácil de usar. Dos tercios de los consumidores dicen que miran la información de calorías, sin embargo, no pueden trasladar esta información al contexto de sus necesidades.

En un estudio realizado recientemente en Australia, tras evaluar cuatro formatos diferentes de etiquetado, los consumidores se inclinaron por el semáforo nutricional, que fue el que permitió elegir los alimentos saludables con mayor facilidad, sin embargo, el autor

aclara que para no “condenar” a ciertos alimentos por la presencia del color rojo es necesario acompañar el cambio de etiquetado con campañas informativas¹⁵.

En España, y tras los resultados del Observatorio del Consumo y Distribución Alimentaria 2006, queda de manifiesto una buena aceptación de este tipo de etiquetado, sin embargo, se evidencian dudas en su lectura a la hora de interpretar la contribución de cada producto y sus componentes para el logro de una dieta equilibrada. Es decir, enfrentarse a una lista de nutrientes de un producto supone cuestionarse si el consumo de éste es poco relevante o por el contrario sobrepasa las cantidades, por ejemplo de sal, grasas saturadas o azúcares, que son consideradas adecuadas para una dieta equilibrada. De ahí que la información proporcionada, y su correcta presentación en las etiquetas CDO, sea tan importante para poner en contexto y leer adecuadamente.

Si bien la buena aceptación de las GDA por los consumidores se ve refleja en varias de las encuestas realizadas al respecto hasta el momento^{10,11}, esto es lo que se llama “comprensión subjetiva”, siendo menor la idea de cómo el etiquetado nutricional se utilizará en una situación de compras del mundo real y cómo afectará a pautas dietéticas de los consumidores (“comprensión objetiva”). Van Kleef y cols compararon 8 presentaciones frontales de información en los envases y evaluaron su nivel de aceptación en cuatro países (Francia, Alemania, Reino Unido y Países Bajos) y concluyeron que en general la información presentada en el frontal de los envases es comprendida y aceptada, eran preferidos los formatos más sencillos en los que sólo se informaba el contenido calórico por 100 g de alimento o porción, y en general, si bien se comprendía el concepto de calorías, los consumidores no sabían de qué forma aplicarlo². En otro estudio, Borgmeier y cols. realizaron un ensayo aleatorio en el que compararon la respuesta frente a 5 tipos diferentes de presentación (1- logo de alimento saludable, 2- semáforo de colores, 3- GDA, 4 GDA + colores, 5- sin etiqueta) para evaluar cuál de ellos permitía elegir de forma más acertada los alimentos más saludables. Los alimentos etiquetados permitieron mejores elecciones, la etiqueta que añadía colores a la GDA monocromo mostró sólo un modesto y no significativo aumento del número de las opciones correctas. También debían realizar una compra virtual de alimentos y prácticamente no se encontraron diferencias en las elecciones realizadas en función del sexo, estado nutricional o nivel educativo en las elecciones realizadas¹⁶.

A pesar que el desarrollo de un etiquetado unificado tiene sus ventajas, también debe tenerse en cuenta que reduce la adaptación a las diferentes características culturales de cada país. Así, en el estudio de Holdworth y cols, participaron 21 grupos de diferente interés (consumidores, profesionales de la salud, grandes comercios, industria, etc.) y se analizaron diferentes aspectos del etiquetado como su aceptación social; eficacia para combatir la obesidad; otros beneficios para la salud,

etc. El estudio se realizó mediante contacto telefónico en Francia y Reino Unido, obteniéndose importantes diferencias en las respuestas obtenidas en cada país¹⁷.

Los resultados de estas investigaciones realizadas en distintas regiones del mundo parecen dejar claro que hasta la fecha las etiquetas nutricionales no siempre son efectivas para transmitir a través de ellas información o un mensaje al consumidor. Se necesitan más investigaciones para determinar cómo educar y motivar a los consumidores para leer y, sobre todo, aplicar la información nutricional para realizar mejores elecciones.

Antes de extraer las conclusiones obtenidas de nuestro estudio resulta conveniente aclarar las limitaciones que ha tenido. En primer lugar, nuestra muestra fue una muestra de adultos reclutados en el Hospital Universitario La Paz de Madrid que pasaron por la mesa de información que se instaló durante esa mañana. Por lo tanto, no puede considerarse como representativa de la población en general. Esto es especialmente cierto, ya que tuvimos un número considerablemente mayor de sujetos con alto nivel educativo del que se esperaría en una muestra representativa. Además, la encuesta se realizó sólo en nuestro hospital por lo que nuestras conclusiones pueden no ser válidas para los consumidores de otras comunidades y regiones de España u otros países.

Además, debido al hecho de que los entrevistadores reclutaron a los propios participantes del estudio, existe un potencial sesgo del entrevistador ya que cabe la posibilidad que las personas más informadas tuvieran mejor predisposición a participar en la encuesta, pudiendo esto haber influido en los resultados.

Otra limitación es que sólo se ha evaluado lo que algunos autores han llamado “comprensión subjetiva de las etiquetas” y son los estudios efectuados en el momento de la compra son los que realmente reflejan el comportamiento real de los consumidores.

El cuestionario no fue validado previamente y se limitó a 10 preguntas. Por lo tanto, no podemos excluir que una selección más amplia de preguntas podría haber permitido identificar las principales lagunas de conocimiento de los encuestados y de este modo, servir para orientar las tareas de educación nutricional futuras.

Otra limitación se basa en que el cálculo del IMC se basó en datos de peso y tallas autoreportados, medidas que suelen ser inexactas y sujetas a mucho error, por lo que la evaluación por estado nutricional se encuentra sujeta a esta limitación.

No obstante estas limitaciones, consideramos que los resultados obtenidos son de gran interés y muy similares a los comunicados en otras investigaciones. Destacamos la importancia y trascendencia del desarrollo de nuevos estudios que aporten más información para el desarrollo de un etiquetado que se adapte mejor a las necesidades y dudas de la población y que permitan examinar otros factores como las actitudes y motivaciones que son variables que influyen en gran medida en la elección de alimentos.

Como todos los años seguiremos celebrando el

DNN, como una iniciativa de gran interés en el campo de la Nutrición, Alimentación y Dietética.

Conclusiones

Teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas anteriormente, los resultados de nuestro estudio nos permiten concluir:

- que independientemente de la forma en que se presente la información en el EN observamos un nivel bajo de información nutricional que permita hacer una sabia elección de los productos que se compran. Este bajo nivel de información se ha centrado en los encuestados con menor nivel educativo, por lo que sería de gran interés desarrollar campañas informativas, fundamentalmente orientadas a este grupo.
- a pesar de que las etiquetas nutricionales puedan reflejar de forma clara y concreta la idoneidad de los alimentos, para que esto tenga un impacto importante en la elección de los mismos y su consumo es necesaria la educación nutricional. Ésta permitirá informar y concienciar a la población sobre como una buena elección de la dieta puede contribuir al mantenimiento de la salud y la prevención de la enfermedad.

Agradecimientos

Al equipo de enfermería de la unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital La Paz y al alumnado en prácticas de Técnicos Superiores en Dietética del I.E.S. Mirasierra (Madrid) por su colaboración en la realización de las encuestas y en la cumplimentación de la base de datos.

A la Unidad de Bioestadística del Hospital La Paz por su colaboración en el análisis estadístico.

A la FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética) por seguir desarrollando este tipo de iniciativas y a los organizadores del DNN y empresas colaboradoras por el suministro de todo el material distribuido.

Referencias

1. Fundación Alimentum en colaboración con Instituto de Formación Integral, S.L.U. Implantación del sistema GDA'S/CDO en el sector de alimentación y bebidas español ventajas para empresas y consumidores. Cursoforum S.L.U. Disponible en: <http://www.eurocarne.com/informes/pdf/guia-gda-cdo-alimentum.pdf>. Consultado julio 2010.
2. Van Kleef E, van Trijp H, Paeps F, Fernández-Celemín L. Consumer preferences for front-of-pack calories labelling. *Public Health Nutr* 2008; 11 (2): 203-13.
3. Wills J, Schmidt D, Pillo-Blocka F, Cairns G. Exploring global consumer attitudes toward nutrition information on food labels. *Nutrition Reviews* 2009; 67 (Suppl. 1): S102-S106.

4. Gómez Candela C, Marín M, Lourenço T, Loria V, de Cos A I y colaboradores DNN. Instauración del Día Nacional de la Nutrición. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 2006; 3 (26): 9-12.
5. Gómez Candela C, Marín M, Muñoz E, Lourenço T, Loria V, De Cos AI, Román J y cols. DNN. Hábitos alimentarios de la población española que participó en el Día Nacional de la Nutrición edición 2002. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 2006; 3 (26): 18-27.
6. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-97.
7. Salas Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (5): 184-196.
8. Observatorio del Consumo y Distribución Alimentaria, OCDA, Monográfico Etiquetado de productos. Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino 2006. Disponible en: http://www.mapa.es/alimentacion/pags/consumo/observatorio/pdf/monograficos/etiquetado_06.pdf. Consultado en julio 2010.
9. Cowburn G, Stockley L. Consumer understanding and use of nutrition labelling: a systematic review. *Public Health Nutrition* 2005; 8 (1): 21-8.
10. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (16): 606-12.
11. International Food Information Council Foundation. Food and Health Survey: Consumer Attitudes toward Nutrition, Food and Health. 2006; Available at: <http://www.ific.org/research/foodandhealthsurvey.cfm>. Consultado julio 2006.
12. EUFIC. One in four UK consumers look for nutrition information on food labels. 2008. Disponible en: <http://www.eufic.org/jpage/en/page/PRESS/fftid/Consumer-Insights-UK-results>
13. Tesco. Exploring Health Labelling. GDA or traffic Light system?. TESCO. 2006.
14. Grunert KG, Wills JM. A review of European research on consumer response to nutrition information on food labels. *J Public Health* 2007; 15: 385-399.
15. Kelly B, Hughes C, Chapman K, Louie JC, Dixon H, Crawford J, King L, Daube M, Slevin T. Consumer testing of the acceptability and effectiveness of front-of-pack food labelling systems for the Australian grocery market. *Health Promot Int* 2009; 24 (2).
16. Borgmeier I, Westenhoefer J. Impact of different food label formats on healthiness evaluation and food choice of consumers: a randomized-controlled study. *BMC Public Health* 2009; 9: 184.
17. Holdsworth M, Delpeuch F, Kameli Y, Lobstein T, Millstone E. The acceptability to stakeholders of mandatory nutritional labelling in France and the UK—findings from the PorGrow project. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23 (1): 11-9.

Original

Cambios en la composición de la grasa y en la histomorfología hepáticas tras NPT, con y sin intestino ultra-corto

J. M. Morán¹, A. Leal², M.^a T. Espín², E. Maciá Botejara³, J. L. Amaya², M.^a I. Correa²
y J. Saenz Santamaría⁴

¹Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica. Cirugía Pediátrica. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz. ²Servicio de Cirugía General. ³Servicio de Medicina Interna. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. España.

Resumen

Introducción: El síndrome de intestino corto es una insuficiencia grave intestinal cuya etiología más frecuente en adultos son la isquemia intestinal y la enfermedad inflamatoria y en niños las malformaciones congénitas, el vólvulo y la enterocolitis necrotizante, obligando al uso de la NPT. Pero el intestino está íntimamente relacionado con el hígado a través de la circulación entero-hepática y de diferentes sistemas endocrinos entero-hepáticos. La resección intestinal y la Nutrición Parenteral alterarán esta relación, pudiendo variar la composición del tejido hepático y su histomorfología. El objetivo de este trabajo es conocer más concretamente estos posibles cambios.

Materiales y métodos: Utilizamos 3 grupos experimentales: Grupo A (10 cobayos), sometidos a una anestesia y laparotomía simple y nutridos durante 10 días con NPT. Grupo B (10 cobayos), con resección intestinal yeyunoileal total y nutridos durante 10 días con NPT. Grupo Ctr (6 cobayos), sometidos a anestesia y laparotomía simple y nutridos oralmente. Tras este período se estudiaron muestras de sangre y de tejido hepático, tanto para el estudio de la grasa hepática (grasa total, proporciones de lípidos neutros y polares, proporciones de fosfolípidos y de ácidos grasos) como para estudio histológico.

Resultados: Los animales de los grupos A y B, sometidos a NPT, presentan incrementos significativos en la glucemia y en los triglicéridos séricos, y descensos en el colesterol. Disminuyen el peso y la proporción de grasa por g de hígado, máxime en el GB, así como el cociente LP/LN en los GA y GB. Se modifican las proporciones de fosfolípidos, disminuyendo el fosfatidilinositol y aumentando la fosfatidiletanolamina; disminuyendo también el cociente de los AG w6/w3. Histológicamente, aparece una esteatohepatitis, con disminución marcada de la densidad mitocondrial, siendo mas intensos en el GB.

Conclusión: la NPT altera la composición de la grasa hepática y la histomorfología del hígado. El SIUC tiene

CHANGES IN THE FAT COMPOSITION AND HISTOMORPHOLOGY OF THE LIVER IN TPN, WITH AND WITHOUT ULTRA-SHORT BOWEL

Abstract

Background & Aims: Short Bowel syndrome is a serious intestinal insufficiency. The most common etiology in adults nowadays is intestinal ischemia and inflammatory disease, while in children the most common are congenital anomalies, volvulus and necrotizing enterocolitis, which makes the TPN obligatory. However the intestine is intimately related to the liver through the entero-hepatic circulation and different endocrinological entero-hepatic systems. Massive intestinal resections and TPN would alter this relationship, and could change the hepatic tissue composition and its histomorphology. The aim of this work is to know these changes in more detail.

Materials and methods: We used 3 experimental groups: Group A (10 guinea pigs), which was given anesthetic and a simple laparotomy and fed for 10 days with NPT. Group B (10 guinea pigs), underwent total thin intestine resection and were fed for 10 days with NPT. The control group (6 guinea pigs) underwent anesthetic and a simple sham laparotomy and were fed orally. After this period blood and hepatic tissue samples were taken in order to study the liver fat (total fat, proportion of neutral and polar lipids, proportion of phospholipids and fatty acids). Liver biopsies were taken and studied under an optical microscope.

Results: The animals from group A and B, underwent NPT, showed a significant increase in glycemia and serum triglycerides, decreasing the cholesterol in GB. There was a significant decrease in weight and in the proportion of fat per g of the liver tissue, at a maximum level in GB, and an even higher decrease in the LP/LN ratio in GA and GB. There was also a change in the proportion of phospholipids, decreasing the Phosphatidilinositol and increasing the Phosphatidiletanolamine. There was also a decrease in the AG w6/w3 ratio. Histologically appear a steatohepatitis, with a striking decrease in the mitochondrial density, being more intensive in GB.

Conclusions: NPT alters the composition of the hepatic fat and the hystomorphology of the liver. The short bowel

Correspondencia: José M. Morán Penco.
Cátedra de Cirugía. Facultad de Medicina.
Avda. Elvas, s/n.
06071 Badajoz. España.
E-mail: jmmoran@unex.es

Recibido: 23-VII-2010.
Aceptado: 6-IX-2010.

más mecanismos lesionales, potenciándose el daño hepático causado por la NPT.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:107-115)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4920

Palabras clave: *Síndrome de intestino corto. Relación hepato-intestinal. Composición hepática. Hepatoesteatosis.*

syndrome have more lesional mechanisms, favouring the hepatic damage caused by NPT.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:107-115)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4920

Key words: *Short bowel syndrome. Hepato-intestinal relationships. Liver composition. Hepato-steatosis.*

Abreviaturas

SIC/SIUC: Síndrome de Intestino Corto/Ultracorto.

NPT: Nutrición Parenteral Total.

AB: Ácidos Biliares.

CCF: Cromatografía en Capa Fina.

CG: Cromatografía de Gases.

AG: Ácidos Grasos.

LP: Lípidos Polares.

LN: Lípidos Neutros.

FC: Fosfatidilcolina.

FS: Fosfatidilserina.

FI: Fosfatidilinositol.

FE: Fosfatidiletanolamina.

TBI: Translocación Bacteriana Intestinal.

CEH: Circulación Entero-Hepática.

DHANPT: Daño hepático asociado a la Nutrición Parenteral Total.

GA: grupo A. GB: Grupo B. GCtr: Grupo Control.

Introducción y objetivos

El síndrome de intestino corto y ultracorto (SIC y SIUC) es una forma de fracaso o fallo intestinal en el que se pierden segmentos importantes de superficie absorptiva¹. Su etiología ha variado a lo largo de los últimos años, de modo que actualmente las causas más frecuentes de intestino corto en adultos serían la isquemia intestinal y la enfermedad inflamatoria, mientras que en niños lo son, con mucho, las malformaciones congénitas y las catástrofes intestinales postnatales: enterocolitis necrotizantes y vólvulos^{2,3}. El SIUC impide un adecuado estado nutricional por vía oral pero, a través de un posterior proceso de adaptación funcional y estructural del intestino, este consigue incrementar su capacidad absorptiva, aunque esto puede requerir años. El pronóstico y el manejo del SIC/SIUC están condicionados por la longitud intestinal residual, la edad del paciente, el tipo y el estado del intestino remanente, la presencia de válvula ileocecal, y la enfermedad de base o los trastornos acompañantes³⁻⁵. Además, otros fenómenos, como la translocación bacteriana intestinal (TBI) pueden originar sepsis, dificultar la adaptación intestinal e impedir la independencia de la NPT^{6,7}.

El tratamiento fundamental del SIUC, una vez estabilizado el paciente, es el soporte nutricional con nutrición artificial (parenteral y enteral), el aporte de algunos substratos u hormonas estimulantes y/o protectores

del crecimiento de la mucosa intestinal, como son la GH y el GLP-2 (glucagon-like peptide-2) y el evitar complicaciones infecciosas, mecánicas y metabólicas, además de prevenir y tratar el daño hepático asociado a la NPT (DHANPT), hasta alcanzar la máxima adaptación posible⁸⁻¹¹. La cirugía intestinal puede estar indicada y con diversas técnicas de entrecimiento y/o aumento de la superficie absorptiva, pudiendo verse obligado a llegar al trasplante intestinal, solo o acompañado de otros órganos, como única forma de conseguir la superficie de absorción imprescindible, pero la NPT es el apoyo terapéutico fundamental aunque el DHANPT obligue al trasplante hepato-intestinal¹²⁻¹⁴.

Sabemos que el hígado es un órgano íntimamente relacionado con el intestino, a través de la circulación enterohepática (CEH) de los nutrientes y de los ácidos biliares (AB), del complejo hormonal entero-hepático (CCK, secretina, gastrina, VIP, GIP...) y del cociente portal Insulina/Glucagón¹⁵. A estos mecanismos de relación hepato-intestinal se suman los fenómenos de relación hepato-intestinal derivados de la TBI. Pues bien, en condiciones de SIC/SIUC y NPT, estos cambios hepáticos lo son tanto en su composición bioquímica como en sus funciones hepatobiliares¹⁵⁻¹⁷. Algunos de estos cambios (bien por las alteraciones en la absorción directa de grasas o, indirectamente a través de los cambios en la circulación de los AB), podrían originar modificaciones en la composición de la grasa hepática (esteatosis simple o cambios en la composición de la grasa estructural), así como modificaciones en la composición de la bilis y en la histomorfología del tejido hepático. Con este trabajo intentamos estudiar esos cambios en la composición de la grasa hepática e histológicos producidos en condiciones de SIUC y NPT, tratando de diferenciar los debidos a una y otra condición.

Material y métodos

Se diseñó un estudio experimental de grupos frente al control, utilizando cobayos de la raza Dunkin Hartley, de entre 575 ± 28 g de peso, procedentes del animalario de la Universidad de Extremadura manteniéndolos en la sala de experimentación en condiciones homologadas de acuerdo a la legislación europea, con ciclos de luz/oscuridad de 12 h, 14 renovaciones de aire/h y a 21°C de temperatura ambiental. Cada animal fue asignado de forma randomizada a cada uno de los 3 grupos experimentales:

- Grupo A (n = 10), sometidos a anestesia y laparotomía simple y nutridos durante 10 días con NPT.
- Grupo B (n = 10), sometidos a resección intestinal yeyuno-ileal total y nutridos durante 10 días con NPT.
- Grupo Ctr (n = 6), sometidos a anestesia y laparotomía simulada y nutridos oralmente.

Tras 6 horas de ayuno, los animales fueron anestesiados con inyección intraperitoneal de Ketamina (100 mg/kg), Benzodiacepina (20 mg/kg) y Atropina (0,2 mg/kg). También se infiltró la herida con anestesia local. En todos los animales les fue colocado un catéter siliconado subcutáneo (Arrow®) retrocervical, entrando por la yugular. En los animales del GB, la resección intestinal yeyuno-ileal fue seguida del cierre de la unión ileocecal y de una anastomosis término-lateral entre la primera asa yeyunal y el colon ascendente (SIUC). Fue pesado el intestino resecado. Todos los animales fueron mantenidos las primeras 24 h con infusión subcutánea de solución glucosalina y acceso libre al agua, seguidas de una mezcla de solución oral con glucosa, aminoácidos y emulsión grasa durante 48 h y, finalmente, de una NPT en los grupos A y B, con la siguiente composición: Energía no protéica: 120 kcal/kg/día. Volumen: 170 ml/kg/día. Carga osmótica: 800 mOsm/kg. Lípidos: MCT/LCT 50/50% a 3,5 g/kg/día. Relación HC/Lípidos: 65/35. Proteínas: 2,5 g/kg/día.). La composición por litro de solución de NPT fue la siguiente:

	Volumen	Energía
Glucosa 40%	198 ml	316,8 kcal
Lipofundina MCT/LCT 20%®	74 ml	70,6 kcal.
Trophamine® 6%	222,2 ml	53,4 kcal

Cloruro Sódico 10%, 7,5 ml. Fosfato Dipotásico, 11,1 ml. Gluconato Calcico 10%, 11,1 ml. Vitamina C, 15 ml. Oligoelementos, 2,5 ml. Vitaminas, 5 ml. Agua, 453,4 ml. Volumen Total, 1000ml y 1440,8 kcal/L.

La alimentación oral, en el GCtr, se hizo con pienso específico intensivo para cobayo (“Panlab GP intensive”), con la siguiente composición: 88% de materia seca; 4% de grasa, 9% de fibra —celulosa—, 50% de nitrógeno libre, 7% de ceniza, 3,4 kcal/kg, 4.000 mg/kg de Vit. C, minerales, otras vitaminas y oligoelementos, de acuerdo con las especificaciones internacionales para cobayo¹⁸. Los animales se mantuvieron vigilados durante 21 días, recogiendo los datos de ingesta y el peso de las heces. En el número final de animales se incluyeron solo los que completaron 10 días sin morbilidad y con buen estado de salud.

Al final del estudio los animales fueron nuevamente pesados, anestesiados y re-laparotomizados, extrayéndose 10ml de sangre de la vena cava y perfundiéndose el hígado con solución de Ringer hasta la exanguinación. Luego, se extrajo el hígado en su totalidad y se

pesó. Dos porciones del lóbulo derecho fueron fijadas en formaldehído 4%. El resto del hígado fue homogeneizado y mantenido a -70°C, hasta su procesamiento final.

Las variables estudiadas fueron: Morbimortalidad, evolución del peso, bioquímica sérica (glucemia, creatinina, urea, proteínas totales y albúmina, triglicéridos, colesterol total, iones, bilirrubina total y directa, LDH, FA, GOT, GPT y GGT). Todo mediante un sistema enzimático con autoanalizador Hitachi 3450, Japón¹⁹.

El estudio de la composición lipídica del tejido hepático homogeneizado y tras su descongelación, se hizo con los siguientes métodos: Para la valoración del peso de la gota grasa/g de tejido, usamos el método de Folch (Cloroformo/metanol 2/1), secado bajo flujo de N y pesaje con balanza de precisión²⁰. Para la determinación de los lípidos polares (LP) y neutros (LN) y su relación, usamos la cromatografía en capa fina (CCF). El desarrollo se hizo con una fase móvil de éter dietílico y agua. Así, los lípidos polares quedan en el punto de partida o base de la placa y los neutros arriba²¹. El estudio de las fracciones lipídicas de los LP (fosfolípidos), también se hizo mediante CCF, con una fase móvil de Cloroformo/Metanol/H₂O/Ac. Acético glacial en proporciones de 60/30/6/1. Identificamos la Fosfatidilcolina (FC), Fosfatidilserina (FS), Fosfatidilinositol (FI) y Fosfatidiletanolamina (FE). La cuantificación de los resultados obtenidos mediante la CCF (fracciones e LP y LN así como la FC, FS, FI y FE) se hizo con ayuda de un Apple Mcintosh tras escanear las placas con un escáner HP y realizando el procesamiento de imágenes con Adobe Photoshop-6. El programa informático empleado para la lectura densitométrica de las manchas de CCF fue el NIH-Image del National Institute of Health (USA), tras teñir las manchas con vapores de yodo.

El análisis de los Ácidos Grasos (AG) del hígado se hizo mediante cromatografía de gases (CG), bajo las siguientes condiciones: uso de un estándar interno de C17. Tras la mutilación de la muestra de hígado mediante el método de Lepage²², los ésteres metílicos fueron inyectados en un equipo Hewlett Packard 3396 con autoinyector y equipado con columnas capilares de Dietilenglicol (3% de chromosorb-SP y 2%SP2300). El programa de gradiente del detector de ionización estuvo entre 150 hasta 220°C. Se determinaron los ésteres metílicos de los AG entre el C16 hasta C22-6w3 y todos los intermedios, comparando sus áreas con la del C17.

Se realizó un estudio estadístico inferencial utilizando la técnica del análisis de datos apareados, mediante un test de Mann-Whitney, comparando los datos finales respecto a los iniciales del peso en los grupos experimentales A y B. Para el resto de los parámetros, se compararon el grupo Control (GCtr) frente a los grupos A y B y estos entre sí, con ayuda de un test no-paramétrico de una sola vía —ANOVA—, mediante un programa Estadístico Instat -1.2²³. Se aceptó como diferencia significativa, una “p” menor de 0,01.

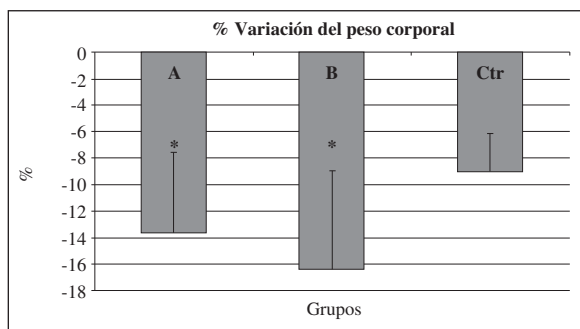


Fig. 1.—Variaciones del peso (media y DS del %) en los tres grupos experimentales. La leve disminución de peso en los animales del GCtr podría deberse a la disminución de ingesta secundaria a la anestesia, laparatomía, cateterización y el estrés. * $p < 0,05$.

Finalmente, hicimos el estudio histomorfológico del hígado con microscopía óptica utilizando la tinción de Hematoxilina-eosina, Tricrómico de Masson y tinción específica para mitocondrias.

Resultados

Entre los 17 animales previos utilizados para la puesta a punto de la técnica quirúrgica, hubo una mortalidad del 69%, casi todos en el GB y debido a dehiscencias de sutura, un hemoperitoneo y, en tres casos por sepsis y/o sobrecarga accidental de volumen de infusión. Todos ellos se excluyeron. En los 26 animales finales se contabilizaron dos infecciones de herida, dos exteriorizaciones parciales de catéter con subfusiones cervicales, que se recolocaron.

Aunque a los 10 días todos los animales pierden algo de peso, incluidos los del GCtr, los animales de los dos grupos experimentales, A y B pierden significativamente más que el GCtr, especialmente el GB, debido también al peso del intestino resecado (con un peso de entre 65 y 80g, incluido el contenido de heces). Este peso representa alrededor de un 15% del peso total del animal y puede influir en el peso final de un período experimental de 10 días. La pérdidas de peso las expresamos en % (media de peso final-peso inicial), variando entre el 8 y el 20% en los animales de los GA y B (fig. 1).

En la analítica sérica, destacamos los incrementos significativos y frecuentes de los niveles de glucemia y

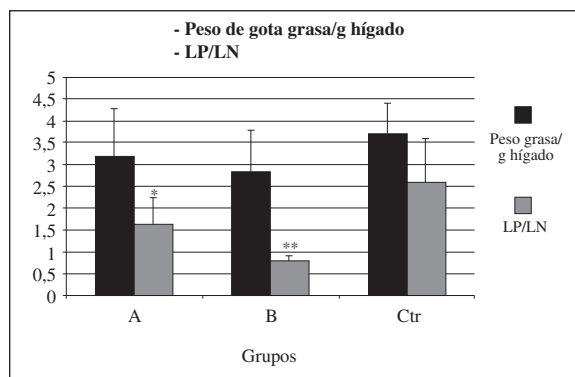


Fig. 2.—Media y DS de los cocientes peso de grasa/g de tejido hepático y del cociente Lípidos Polares/Lípidos Neutros, en cada grupo experimental y su diferencia estadística respecto del Grupo Control (GCtr). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

TG en ambos grupos sometidos a NPT, así como de una disminución del colesterol sérico en los animales del GB —con NPT y SIUC—. Sin embargo, las proteínas totales y la albúmina, así como las otras variables y las transaminasas no se modifican (tabla I).

En la grasa hepática se producen cambios importantes. En primer lugar, encontramos una disminución del peso de la gota grasa por gramo de tejido, que no alcanza una diferencia significativa en el GA respecto del control, pero que sí llega a ser significativa en el caso del GB —NPT y SIUC—. Pero este descenso es mucho mayor en la relación o cociente LP/LN, siendo significativo en el GA y muy significativo en el GB respecto del control. Por tanto, además de una disminución cuantitativa de la cantidad de grasa, hay una alteración de la calidad de esta grasa, con disminución del cociente LP/LN, fundamentalmente debido a un incremento en los LN (fig. 2). Si estudiamos las fracciones lipídicas de los fosfolípidos —FE, FC+FS y FI—, también encontramos una alteración en la distribución proporcional de los mismos, con aumento de fosfatidiletanolamina y disminución de fosfatidilinositol en los dos grupos con NPT, pero más acusada en los animales del GB, con SIUC (fig. 3).

Finalmente y dentro del estudio de la grasa hepática el estudio de los AG del tejido hepático, destacamos la disminución significativa del cociente w6/w3 en los dos grupos con NPT, así como el aumento muy significativo del cociente C18-2 6/C20-4 6 en el GB (tabla II).

Tabla I

Resultados de la bioquímica sérica: se aprecian hiperglucemias en los animales sometidos a NPT (GA y GB) y una disminución significativa en el colesterol sérico en los animales con resección intestinal (GB), respecto del GCtr

	Colesterol	Glucosa	Proteínas	Albúmina	Triglicéridos
GA	58 ± 11	322 ± 175**	4,20 ± 0,65	2,3 ± 0,40	94 ± 17*
GB	32 ± 12*	256 ± 154**	3,4 ± 0,17	2 ± 0,64	118 ± 94*
GCtr	61 ± 14	167,83 ± 39	4 ± 0,36	2,3 ± 0,27	59 ± 18

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

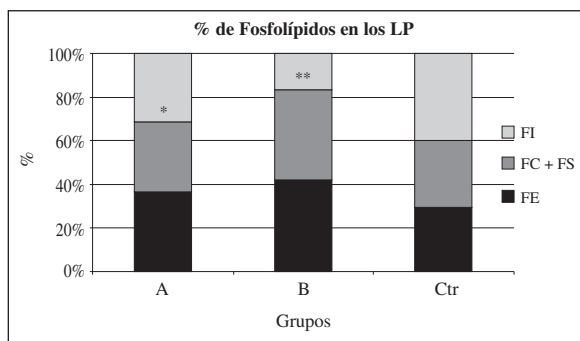


Fig. 3.—Distribución de las fracciones lipídicas estudiadas en los Lípidos Polares de los tres grupos experimentales. FI: fosfatidilinositol; FC: fosfatidilcolina; FS: fosfatidilserina; FE: fosfatidiletanolamina. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Ácidos grasos	GA	GB	Gctr
C16	17 ± 1,8	15,5 ± 1,4	16,7 ± 1
C18	26,7 ± 6,7	25,4 ± 3,7	28,2 ± 2
C18-1	11,3 ± 2,5	10,4 ± 2	10,2 ± 0,6
C18-2 ω6	33,2 ± 1,1	40,7 ± 5,4	33,7 ± 1,3
C18-3 ω3	2,3 ± 1	2,8 ± 1,1	2 ± 0,6
C20-4 ω6	9,5 ± 1,5	8 ± 1,9	9,3 ± 0,2
C18-2/C18-3	14,3 ± 6	14,3 ± 6	17,2 ± 6
C18-2 ω6/C20-4 ω6	3,5 ± 0,8	5,1 ± 0,2**	3,6 ± 0,2
ω6/ω3 Total	18,4 ± 1*	17,1 ± 2,1*	22 ± 1,6

GA = NPT; GB = NPT + SIC.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, respecto Gctr.

Respecto de los hallazgos histomorfológicos con las tinciones de microscopía óptica, las alteraciones son muy importantes en ambos grupos con NPT: se observa una clara microesteatosis en ambos grupos, pero que se convierte en esteatohepatitis en el GB, con SIC, apreciándose infiltrado inflamatorio, seguramente secundario a traslocación bacteriana (fig. 4). Con

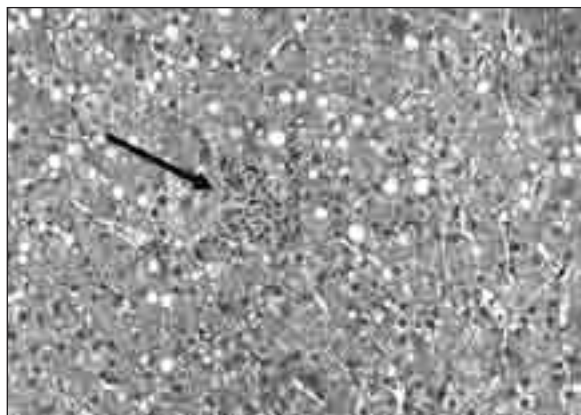


Fig. 4.—Esteatohepatitis, con infiltrado inflamatorio —flecha—, en un animal del GB (sometido a NPT y SIUC).

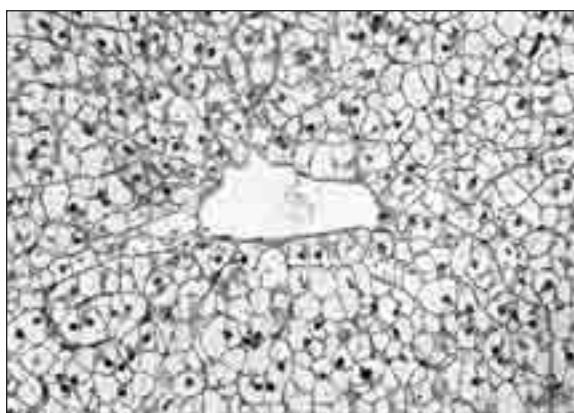


Fig. 5.—Aclaramiento del citoplasma (tipo “célula vegetal”) de los hepatocitos de un animal del GB (con NPT y SIUC), que indica pérdida de organelas citoplasmáticas.

ayuda del Tricómico de Masson y de la Hematoxilina-Eosina, observamos que el citoplasma de los animales sometidos a NPT se ha aclarado, llegando a parecer un citoplasma de tipo “célula vegetal” en la mayoría de los animales del GB, con SIUC. Esto debe interpretarse como que el hepatocito de estos animales ha perdido abundantes organelas citoplasmáticas, “aclarándose” su citoplasma (fig. 5). Pero esto queda confirmado con la tinción específica para mitocondrias, comprobándose que, ya en los animales del GA hay una disminución evidente de las mismas respecto del Gctr, llegando a una pérdida muy importante o mayoritaria en los del GB (fig. 6).

Discusión

Desde el inicio de la aplicación de la NP se sabe que, entre las complicaciones principales de la misma está el DHANPT²⁴. Este daño se ha tipificado anatómopatológicamente en cuatro variantes: esteatosis/esteatohepatitis, colestasis, colangitis y fibrosis/cirrosis^{15,25,26}. El primer tipo está más asociado a la NPT a medio plazo y a adultos mientras que la colestasis a niños y/o a la NPT a más largo plazo. La colangitis podría estar más en relación con la TBI asociada a las resecciones intestinales y al SIC²⁷⁻²⁹. Todos estos cambios histomorfológicos son capaces de estimular, mediante los mediadores inflamatorios a las células de Ito e inducir fibrosis hepática que puede acabar en cirrosis irreversible de mal pronóstico³⁰. A pesar de la multitud de factores etiopatogénicos que se han asociado al DHANPT, tanto nutricionales —por defecto o por exceso de nutrientes y/o según la composición de la NP y vías de administración³¹⁻³⁸— como relacionados con el paciente, edad, enfermedades, medicación, cirugía etc.—, seguimos desconociendo su etiopatogenia^{39,40}. Nos sorprende que habiéndose investigado, clínica y experimentalmente, muchos mecanismos lesionales, y de saberse que el daño hepático es más frecuente y grave en los casos de SIUC, no se hayan



Fig. 6.—Tinción específica de mitocondrias: A) aspecto de la densidad mitocondrial de los hepatocitos alrededor de la vena centrolobulillar en un animal del GCtrl. B) disminución de la densidad mitocondrial en un animal del GA (con NPT). C) intensa disminución de la densidad mitocondrial con la misma tinción, en un animal del GB (con NPT + SIUC).

analizado pormenorizadamente las alteraciones y cambios de composición que acaecen en el hígado sometido a NP y en pacientes con diferentes tipos de resecciones intestinales, incluyendo el SIUC. Sabemos que tras las resecciones intestinales se altera la CEH de los AB y de otros nutrientes. También sabemos que se altera el complejo hormonal entero-hepático (CCK y somatostatina secretadas en el duodeno/yeyuno, secretina, gastrina, VIP, GIP, GLP-2 Cociente portal Insulina/glucagón y otros factores de crecimiento: IGF-I, FGF, EGF, ITF, TGF- α ; y β , NT...) y que se modifica la flora intestinal, apareciendo la TBI^{6-11,15-17,27-28}. Además, tras las resecciones intestinales disminuye la absorción de los diferentes principios inmediatos, dependiendo del tramo reseccionado, y el transporte de los quilomicrones, como consecuencia también de la resección de los linfáticos del mesenterio. Por otro lado, en condiciones de NPT disminuye el flujo portal y la circulación entero-hepática de los AB, tanto por el propio ayuno como porque el flujo de nutrientes llega por vía arterial y no por vía portal, alterándose el eje hormonal entero-hepático antes citado e influyendo negativamente en la flora intestinal. Todo ello puede transformar, además de muchos otros aspectos fisiológicos del hígado, la cantidad y la composición estructural de la grasa hepática. Pero, lo más importante es que, a su vez, estos cambios en la cantidad, proporción y composición estructural de la grasa hepatocelular, podrían ocasionar importantes cambios fisiopatológicos, pues estas modificaciones influyen decisivamente tanto en la movilización y metabolismo de las grasas y de otros nutrientes —lipoproteínas, glucogenogénesis y glucogenolisis etc.— como en el transporte a través de la membrana celular y de las organelas, especialmente en el transporte y metabolismo mitocondrial^{15,16,21,41-43}. Por lo anterior y porque desconocemos trabajos similares, nos pareció necesario este estudio, para analizar la composición de la grasa hepática y de la histomorfología tisular y mitocondrial del hígado en condiciones de NPT con y sin SIUC.

Desde el punto de vista metodológico, pensamos que el diseño experimental ha sido correcto, tanto en la elección del animal de experimentación, con una anatomía y fisiología hepáticas bastante más similar a la humana que la de otros animales de experimentación

utilizados en estos estudios —ej. la rata— como en la configuración de los grupos y en el método utilizado, de datos apareados. Consideramos imprescindible incluir un grupo control para descartar influencias debidas a la anestesia, infusión venosa, restricción de movimiento y estrés etc. Respecto del tiempo experimental, diez días es un tiempo relativamente escaso, pero que muchos estudios también han considerado suficiente para estudios en nutrición artificial, entre los cuales pensamos que pueden incluirse el actual. Nuestro propio grupo de trabajo y otros muchos investigadores, han demostrado que 10 días de experimentación animal en NPT muestra resultados suficientes en múltiples aspectos metabólicos e histomorfológicos^{21,31,36,37,43-46}. Algunos cambios hepáticos posibles de ver en este estudio pudieran deberse a factores propios de un metabolismo de estrés o de tipo inflamatorio, pero nuestro objetivo era valorar si se apreciaban suficientes cambios precoces en la composición y metabolismo graso del hígado, así como en su histomorfología, y los resultados muestran que esto sí se ha conseguido. Así pues, tras valorar el conjunto de resultados, podemos decir que el diseño experimental es adecuado para los objetivos propuestos.

Entrando en la discusión de los resultados, lo primero que destacamos es que, al igual que ocurre en otros animales sometidos a grandes resecciones intestinales, en nuestros animales del GB no se producen diarreas profusas inmediatas y sin estímulo alimentario, que conlleven deshidrataciones y/o dis-electrolitemias graves. Esto puede ser debido a que casi todos los animales, especialmente en los vegetarianos puros, la proporción Intestino Delgado/Intestino Grueso es mucho más equilibrada que en los humanos. Mientras que en los humanos la absorción de agua y electrolitos es muy dependiente solo del colon derecho, en estos animales el gran ciego y la mayoría del colon siguen absorbiendo agua, electrolitos y muchos otros micro y macronutrientes. Respecto de la pérdida de peso observada a los 10 días y en los dos grupos sometidos a NPT (GA y GB), pensamos que esta es relativamente escasa. Dado que también el GCtrl muestra un pequeño descenso de peso, seguramente debido a la falta de ingesta relacionada con el estado de relativo estrés debido a las condiciones de infusión IV, si ha ello sumamos el mayor

estrés quirúrgico y experimental de los animales de los GA y GB, es fácil justificar la mayor pérdida de peso de estos animales. Sobre todo, recordamos que en el GB un 15% del peso ya es retirado tras la resección intestinal, en el acto quirúrgico. Así pues, aunque hay una pérdida significativa de peso a los 10 días, parece que este es cuantitativamente escaso y que se estabiliza al final del período experimental. Para analizar el estado nutricional de nuestros animales, además del peso, hay que valorar los resultados de la analítica sérica, donde los valores de proteínas totales y de albúmina, glucemia y TG se mantienen en límites normales, pareciendo indicar que hemos conseguido un adecuado aporte calórico y proteico. Las variaciones moderadas de glucemia en los animales sometidos a NPT ya han sido descritas en los estudios de NP con animales y se van normalizando a lo largo de la primera semana, sin repercusiones funcionales aparentes²¹. Los incrementos de los TG séricos también son frecuentes en la NPT y han sido descritos con anterioridad, tanto en humanos como en animales, especialmente con el uso total o parcial de los lípidos habituales derivados de la soja^{21,36,37,45}. En nuestros animales sometidos a NPT estos incrementos fueron moderados y sin que el suero llegara a ser nunca turbio. El descenso significativo del colesterol en el GB, pudiera deberse a dos factores: el primero es que, debido al SIUC el déficit absorbido de AB es muy importante, obligando al hígado a un consumo importante del mismo para la síntesis de estos AB. El segundo factor a considerar es que, ante el mayor estrés metabólico que se produce en estos animales, también se utiliza el colesterol tanto con fines energéticos como estructurales (síntesis de cortisol y de hormonas corticoideas, neo-formación de membranas, etc.). Este resultado diferencial con respecto del GA también ha sido descrito en otros estudios nuestros con resecciones intestinales parciales, especialmente tras resección ileal, y a pesar de tener nutrición oral exclusiva⁴⁷, luego parece estar más en relación con las resecciones intestinales que con la NPT.

En el estudio de la grasa hepática y en primer lugar, encontramos una disminución leve del peso de la gota grasa por gramo de tejido en los dos grupos experimentales pero que alcanza a ser significativa en el GB. Esto parece contradecir el resultado habitual de esteatosis hepática tras NPT, pues la esteatosis conllevaría un aumento del porcentaje de peso grasa en el tejido hepático como consecuencia de la deficiente movilización de la grasa aportada al hígado^{21,36}. Pero hemos de pensar que, a los diez días, medio plazo, el metabolismo de estrés al que están sometidos los cobayas, tras la intervención quirúrgica y las condiciones de habitabilidad estresantes, origina un catabolismo capaz de consumir una alta tasa calórica periférica y hepática, contraria al almacenamiento y/o estancamiento de grasa y no compensado por el aporte hecho mediante la NPT. Esto explicaría que el cociente gota grasa/g tejido hepático sea mayor en el GA, con menor catabolismo, que en el GB. Si ponemos estos resultados en relación con los

hallazgos histomorfológicos estos indican una microesteatosis y/o esteatohepatitis, no una macroesteatosis. La microesteatosis y esteatohepatitis parecen más debidas a una alteración de la grasa estructural que a un acumulo de la misma. Además vemos que se modifica la calidad de esta grasa, porque disminuye el cociente LP/LN en los grupos sometidos a NPT. Teóricamente, el aporte de lípidos parenterales aumentaría el depósito de grasa —de w6 y fitoesteroles—, pero también aquí hay diferencias entre los dos grupos experimentales, pues es más intenso en los animales del GB, con resección intestinal y NPT. Es decir, en condiciones de SIC/SIUC, se incrementa el porcentaje de LN, probablemente debidos a unas condiciones metabólicas diferentes a las de simple ayuno y NPT^{21,42,43,48-50}. Pero también podemos pensar que es debido a la grave alteración de la CEH y que podría influir en la composición de la grasa, directamente por alteración de la CEH de los AB y de otros sustratos, e indirectamente, a través de mecanismos inflamatorios y hormonales, por aumento de la TBI y por alteración grave de todo el eje hormonal enterohepático y que ya tratamos anteriormente^{51,52}. Si seguimos analizando los resultados de la composición de fosfolípidos de la grasa hepática vemos alteraciones en la distribución de éstos en los animales del grupo A y más aún en los animales del grupo B, con disminución del fosfatidilinositol y aumento de la fosfatidiletanolamina. Cual sería el significado preciso de estos cambios no alcanzamos actualmente a precisarlos, pero el hecho es de que, con la misma NPT pero en condiciones de SIUC, hay diferencias metabólicas y estructurales en la grasa hepática. Y esto también puede ponerse en relación con los hallazgos histomorfológicos, pues también aquí, los animales del GB tienen un patrón de daño tisular diferente, con carácter más inflamatorio (quizá no solo infeccioso o secundario a TBI) y con un daño mitocondrial mayor. En el caso de la mitocondria, recordemos que el metabolismo de los AG poliinsaturados se realiza en su interior, existiendo una relación directa entre la organela y su función y, por tanto, pudiendo verse afectada, lo que pudiera haber acontecido en esta experimentación. De hecho, la disminución significativa de la densidad mitocondrial hepatocitaria se ha demostrado en otras situaciones experimentales, como es en el déficit de Taurina en el hígado de conejo, posiblemente por alteración de la permeabilidad de membrana⁽⁵³⁾. En cuanto a los AG lo que observamos es una disminución del cociente w6/w3 en los dos grupos con NPT, GA y GB, y un incremento significativo del cociente C18-2w6/C20-4w6 en el GB. Se sabe que el uso de los preparados de lípidos parenterales a base de soja o, como en nuestro caso, con una mezcla de MCT/LCT, aumentan el aporte excesivo de linoléico-w6 y de araquidónico, en vez de los AG Eicosapentaenoico y Docosahexaenoico, con consecuencias pro-inflamatorias y oxidativas^{49-51,54}. También es cierto que estos cambios en las proporciones de los AG podrían influir en la síntesis y saturación concreta de los diferentes fosfolípi-

dos y, concretamente, en los fosfolípidos de membrana, influyendo a su vez en la permeabilidad de la membrana celular y también en el estado de hidrógeno o liposolubilidad intracelular, lo que también podría explicar parte de los cambios histomorfológicos que hallamos en estos dos grupos experimentales. Pero el hecho es que, también aquí, hemos de resaltar las diferencias existentes entre los GA y GB, con igual aporte en la NPT pero con diferentes estados de tránsito intestinal. Así que, aparte de los posibles mecanismos lesionales relacionados con la composición de la grasa aportada y que en los años recientes se ha puesto en relación con la aparición de esteatohepatitis y colostasis, hay otros factores lesionales directamente relacionados con la alteración de la CEH, de la TBI y de la alteración del Complejo hormonal entero-hepático, propias del SIUC^{11,55,56}. Y ello explicaría también la mayor aparición de fenómenos inflamatorios (colangitis) que aparecen en los animales del GB, así como de un mayor daño celular, con afectación especialmente de las organelas y descenso importante de la densidad mitocondrial.

No es de extrañar pues, que en los pacientes con DHANPT, los casos de SIUC sean más frecuentes, más graves y con peor pronóstico^{2,4}. Por lo tanto, podemos decir que las resecciones intestinales influyen en la composición de la grasa hepática, con disminución del peso de la gota grasa, alteración en la distribución de los fosfolípidos y de la proporción de los ácidos grasos totales. Estas alteraciones se traducen en cambios histomorfológicos concretos y específicos para cada situación, con afectación intracelular y mitocondrial grave y difíciles de ser compensados por el hígado, al menos a medio plazo.

Agradecimientos

Agradecemos las aportaciones económicas que, para la realización de este trabajo, provinieron de diversos proyectos de financiación pública y privada:

- Entidad financiadora: JUNTA de EX. Convocatoria de Ayudas Concertadas I+D 97/98.
- Entidad financiadora: F.E.D.E.R. PERÍODO: 2000/2006.
- Entidad financiadora: F.E.D.E.R. PERÍODO: 2000/2006.

Referencias

1. Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A. Síndrome de intestino corto; definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Suppl. 2): 74-85.
2. Vanderhoof JA, Langnas AN. Short bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 1997; 113: 1767-1778.
3. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: S5-S15.
4. Wales PW, de Silva N, Kim JH, Lecce L, Sandhu A, Moore AM. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 755-762.
5. Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children: an overview. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 49-55.
6. García de Lorenzo y Mateos A, Acosta Escribano J, Rodríguez Montes JA. Importancia clínica de la translocación bacteriana. *Nutr Hosp* 2007; 22 (Suppl. 2): 50-55.
7. O'Keefe SJ. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006; 130: S67-9.
8. Cunliffe R, Bowling T. Artificial nutrition support in intestinal failure: Principles and Practice of Parenteral feeding. *Clin Colon and Rectal Surg* 2004; 17: 99-105.
9. Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1-18.
10. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome, a randomized controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1074-81.
11. GR Martin, PL Beck, DL Sigalet: Gut hormones, and short bowel syndrome: The enigmatic role of glucagon-like peptide-2 in the regulation of intestinal adaptation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4117-4129.
12. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome in children and small intestinal transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 533-550.
13. Muiresan P, Dhawan A, Novelli M, Mieli-Vergani G, Rel M, Heaton ND. Isolated liver transplant and sequential small bowel transplantation for intestinal failure and related liver disease in children. *Transplantation* 2000; 11: 2323-6.
14. Atalay F, Ozcay N, Gundogdu H, Orug T, Gungor A., Akoglu M. Evaluation of the outcomes of short bowel syndrome and indication for intestinal transplantation. *Transpl Proc* 2003; 35: 3054-6.
15. Moran Penco JM, Salas Martinez J, Maciá Botejara E. What happens in the liver during artificial nutrition? 22nd Espen Congress, Educational Programme Book. Madrid, 2000; 117-120.
16. Hofmann AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *JPGN* 1995; 20: 376-90.
17. Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition* 1991; 7: 1-5; discussion 5-6.
18. Hau J, Van Hoosier G, Ritskes-Hoitinga M, Chwalibog A. Nutrient. Requirements, Experimental Design and Feeding Schedules in animal Experimental (chapter 12; pag. 281) En: Handbook of Laboratory Animal Science. Ed CRC Press. 2003.
19. Carpentier YA, Thonnart N.: Parameters for evaluation of lipid metabolism. *JPEN* 1987; 11(5 Suppl.): 104S-108S.
20. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226: 497-505.
21. Espín-Jaime MT, Moran JM, Maciá E, Salas J, Botello F. Composición lipídica hepática tras NPT con LCT vs MCT/LCT como fuente de aporte. *Nutr Hosp* 1996; (Suppl. 11): 36-39.
22. Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res* 1986; 27: 114-120.
23. Hollander M, Wolfe DA. Nonparametric statistical methods. Jhon Wiley & Sons, Inc. New York, 1973.
24. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971; 78: 180-1.
25. Mullick FG, Moran CA, Ishak KG. Total parenteral nutrition: a histopathologic analysis of the liver changes in 20 children. *Mod Pathol* 1994; 7: 190-194.
26. Wolfe BM, Walter BK, Shaul DB, Wong L, Ruebner BH.: Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology. *Arch Surg* 1988; 123: 1084-90.
27. Riordan SM, McIver CJ, Willimas R. Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 234-7.
28. Van Saene HFK, Taylor N, Donnell SC. Gut overgrowth with abnormal flora: the missing link in parenteral nutrition-related sepsis in surgical neonates. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 548-53.

29. Nag PC, Lee CH, Wong SPS. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Gastroenterology* 2007; 132: 1726-39.
30. Craig RM, Neumann T, Jeejeebhoy KN. Severe hepato-cellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1980; 79: 131-7.
31. Moss RL, Haynes AL, Pastuszyn A, Glew RH.: Methionine infusion reproduces liver injury of parenteral nutrition cholestasis. *Pediatr Res* 1999; 45: 664-668.
32. Fell JME, Reynolds AP, Meadows N. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996; 347: 1218-21.
33. Buchman A. Choline deficiency during parenteral nutrition in human. *NCP* 2003; 18: 353-8.
34. Spencer AU, Yu S, Tracy TF. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *J Parent Enteral Nutr* 2005; 29: 337-44.
35. Moss RL, Das JB, Ansari G, Raffensperger JG. Hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition is caused by infusate, not the route of administration. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 391-7.
36. Moran JM, Macia E, Salas J, Mahedero G, Climent V. Liver lipid composition and intravenous, intraperitoneal, and enteral administration of intralipid. *Nutrition* 1994; 10: 26-31.
37. Javid P, Greene AK, Garza J. The route of lipid administration affects parenteral nutrition-induced hepatic steatosis in a mouse model. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1446-1453.
38. Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr* 2003; 50: 245-67.
39. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130: S70-7.
40. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-32.
41. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *Transpl Proc* 1994; 26: 1467.
42. Degott C, Messing B, Moreau D. Liver phospholipidosis induced by parenteral nutrition: histologic, histochemical, and ultrastructural investigations. *Gastroenterology* 1988; 95: 183-91.
43. Wang H, Khaoustov VI, Krishnan B, Cai W, Stoll B, Burrin DG et al. Total parenteral nutrition induces liver steatosis and apoptosis in neonatal piglets. *J Nutr* 2006; 136: 2547-52.
44. Alwayn IP, Gura K, Nose V. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2005; 57: 445-452.
45. Guertin F, Roy CC, Lepage G, Perea A, Giguère R, Yousef I. Effect of Taurine on TPN-associated Cholestasis. *JPEN* 1991; 15: 247-251.
46. Das JB, Cosentino CM, Levy MF, Ansari GG, Raffensperger JG. Early hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition: an experimental study. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 14-8.
47. Correa MI, Morán JM, Amaya JL, Leal A, Maciá E, Saenz J. cambios en la composicion de la grasa y en la histomorfologia del higado tras resecciones intestinales parciales. *Nutr Hosp* aceptado mayo 2010.
48. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998; 14: 158-64.
49. Gura KM, Duggan ChP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistrrian BR et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006; 118: e197-201.
50. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP et al. Safety and Efficacy of a Fish-Oil_Based Fat Emulsion in the Treatment of Parenteral Nutrition_Associated Liver Disease. *Pediatrics* 2008; 121: e678-e686.
51. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
52. Van Aerde JE, Duerksen DR, Gramlich L et al. Intravenous fish oil emulsion attenuates total parenteral nutrition-induced cholestasis in newborn piglets. *Pediatr Res* 1999; 45: 202-208.
53. Moran JM, Salas J, Botello F, Maciá E, Climent V. Taurine and cholestasis associated to TPN. Experimental study in rabbit model. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 786-792.
54. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (5): 1171-1184.
55. Liu X, Nelson DW, Holst JJ, Ney DM. Synergistic effect of supplemental enteral nutrients and exogenous glucagon-like peptide 2 on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1142-50.
56. Forrest EH, Oien KA, Dickson S, Galloway D, Mills PR. Improvement in cholestasis associated with total parenteral nutrition after treatment with an antibody against tumour necrosis factor alpha. *Liver* 2002; 22: 317-20.

Original

Comparación de resultados previos y posteriores a la aplicación de un protocolo de actuación en cirugía bariátrica

B. Cánovas Gaillemín¹, J. Sastre Martos¹, G. Moreno Segura², O Llamazares Iglesias³,
C. Familiar Casado⁴, S. Abad de Castro⁵, R. López Pardo⁵, M.^a A Sánchez-Cabezudo Muñoz⁶

¹Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ²Enfermero Educador en Nutrición. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ³Médico Residente de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ⁴Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital de Móstoles. Madrid. ⁵Especialista en Cirugía General. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ⁶Especialista de Psiquiatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Proyecto perteneciente a BECA para investigadores noveles del FISCAM 2006. España.

Resumen

Introducción: La cirugía bariátrica ha demostrado ser un tratamiento eficaz para la pérdida de peso en pacientes con obesidad severa, recomendándose la aplicación de un protocolo de actuación multidisciplinar.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la implantación de un protocolo de actuación en cirugía de la obesidad basado en el Documento de consenso español de la SEEDO.

Métodos: Estudio retrospectivo comparativo de resultados de pacientes intervenidos previamente (51 pacientes) y tras la implantación del protocolo (66 pacientes). Se recogieron datos de: antropometría, comorbilidades pre y postcirugía, complicaciones nutricionales y quirúrgicas postcirugía, test de Calidad de Vida validado, y hábitos alimentarios.

Resultados: Los abandonos (17,6%) y el alcoholismo (5,8%) fueron mayores en pacientes preprotocolo frente postprotocolo (4,5% y 3% respectivamente) con diferencias estadísticamente significativas. La mortalidad fue del 2% en los preprotocolo y del 0% en los postprotocolo. Los hábitos alimentarios fueron mejores en los postprotocolo, presentando mayor porcentaje de trastornos de conducta alimentaria los preprotocolo (5,1%) aunque sin significación estadística. La mejoría de la calidad de vida fue superior en los postprotocolo en todos los ítems, pero solo con significación estadística en la actividad sexual ($p < 0,004$).

El 70,5% de los pacientes preprotocolo tenían más de una complicación nutricional frente al 32,8% de los postprotocolo ($p < 0,05$). No hubo diferencias en cuanto a porcentaje de sobrepeso perdido a los dos años (superior al 50% en el 81,3% de los casos preprotocolo y en el 74,8% de los postprotocolo) ni evolución de comorbilidades.

Conclusiones: La cirugía bariátrica consigue excelentes resultados en: pérdida de peso, comorbilidades y calidad de vida, pero presenta complicaciones nutricionales,

EFFECT OF A MULTIDISCIPLINAR PROTOCOL ON THE CLINICAL RESULTS OBTAINED AFTER BARIATRIC SURGERY

Abstract

Introduction: Bariatric surgery has been shown to be an effective therapy for weight loss in patients with severe obesity, and the implementation of a multidisciplinary management protocol is recommended.

Objectives: To assess the usefulness of the implementation of a management protocol in obesity surgery based on the Spanish Consensus Document of the SEEDO.

Methods: Retrospective comparative study of the outcomes in patients previously operated (51 patients) and after the implementation of the protocol (66 patients). The following data were gathered: anthropometry, pre- and post-surgery comorbidities, post-surgical nutritional and surgical complications, validated Quality of Life questionnaire, and dietary habits.

Results: Withdrawals (17.6%) and alcoholism (5.8%) were higher in patients pre- versus post-implementation of the protocol (4.5% vs. 3%, respectively), the differences being statistically significant. The mortality rate was 2% in the pre-protocol group and 0% in the post-protocol group. The dietary habits were better in the post-protocol group, the pre-protocol group presenting a higher percentage of feeding-behavior disorders (5.1%) although not reaching a statistical significance. The improvement in quality of life was higher in the post-protocol group for all items, but only reaching statistical significance in sexual activity ($p = 0.004$).

In the pre-protocol group, 70.5% of the patients had more than one nutritional complication vs. 32.8% in the post-protocol group ($p < 0.05$). There were no differences regarding the percentage of weight in excess lost at two years (> 50% in 81.3% in the pre-protocol group vs. 74.8% in the post-protocol group) or the comorbidities.

Conclusions: Bariatric surgery achieves excellent outcomes in weight loss, comorbidities, and quality of life, but presents nutritional, surgical, and psychiatric complications that require a protocol-based and multidisciplinary approach.

Correspondencia: Bárbara Cánovas Gaillemín.
Complejo Hospitalario de Toledo.
C/ María Pacheco, 6.
45111 Toledo. España.
E-mail: barbaracánovas@yahoo.es

Recibido: 22-IX-2009.
1.^a Revisión: 11-XII-2009.
Aceptado: 21-XII-2009.

quirúrgicas y psiquiátricas que exigen un abordaje multidisciplinar y protocolizado.

Nuestro protocolo mejora resultados de tasa de abandonos, trastornos de conducta alimentaria, hábitos alimentarios, complicaciones nutricionales y mejoría de calidad de vida.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:116-121)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4622

Palabras clave: *Obesidad mórbida. Cirugía bariátrica. Bypass gástrico.*

Introducción

La obesidad mórbida es una enfermedad crónica y multifactorial que asocia un gran número de comorbilidades^{1,4}, baja autoestima, mala calidad de vida⁵ y elevados costes socio-sanitarios⁶.

En España, el 0,7% de las mujeres y el 0,3% de los hombres sufren obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²)⁷ con tendencia a duplicarse cada 5-10 años⁸.

La cirugía bariátrica es el único tratamiento efectivo en los obesos mórbidos en cuanto a pérdida de peso a largo plazo, reducción de comorbilidades y mejoría de calidad de vida^{9,10}. Sin embargo este tratamiento no está exento de riesgos y complicaciones^{9,11}.

Para mejorar el abordaje multidisciplinar, reducir riesgos, complicaciones y mejorar resultados se recomienda la elaboración de un protocolo de actuación¹². Sin embargo, hasta la fecha no hemos encontrado ningún estudio que evalúe y compare resultados previos y posteriores a la implantación de un protocolo de cirugía bariátrica que nos permita evidenciar la utilidad del mismo.

En nuestro hospital se realiza la cirugía bariátrica desde 1999 utilizando las técnicas Scopinaro y bypass gástrico por laparotomía hasta el año 2003 incluido. Desde el año 2004 se ha elaborado un protocolo de actuación coordinado (fig. 1), con el bypass gástrico laparoscópico como principal técnica.

Objetivos

Evaluar la utilidad de la implantación de un protocolo multidisciplinar basado en el Documento de consenso español sobre cirugía de la obesidad comparando los resultados obtenidos previa y posteriormente a su implantación.

Los principales resultados a evaluar fueron: porcentaje de sobrepeso perdido, IMC, complicaciones nutricionales, calidad de vida, hábitos alimentarios, evolución de comorbilidades y adhesión al seguimiento.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo comparativo de resultados obtenidos en pacientes intervenidos previa-

Our protocol improves the outcomes regarding the withdrawal rates, feeding-behavior disorders, dietary habits, nutritional complications, and quality of life.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:116-121)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4622

Key words: *Morbid obesity. Bariatric surgery. Gastric bypass.*

mente a la implantación del protocolo, desde el año 1999 hasta finales del 2003, y tras la implantación del protocolo desde el año 2004 hasta finales del 2008.

Los datos recogidos a través de la revisión de historiales clínicos fueron: antropometría, comorbilidades pre y postcirugía, complicaciones nutricionales y quirúrgicas postcirugía, test de Calidad de Vida validado (Moorehead-Ardelt), encuesta de frecuencia alimentaria validada (Test de Willet) y hábitos alimentarios.

El seguimiento se realizó al 1º, 3º mes y semestralmente el resto de visitas.

Los datos fueron recogidos en una base de datos Access. Para realizar el estudio estadístico hemos utilizado el paquete SPSS v 15.0. Los datos numéricos se han expresado como media y desviación estándar para las variables con distribución normal. Para comprobar la distribución normal de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre los grupos se han analizado mediante el test de la T de Student. Las variables cualitativas se expresan como

Tabla I
Características generales de los pacientes intervenidos previa y posteriormente a implantación de protocolo

	<i>Preprotocolo</i>	<i>Postprotocolo</i>
Edad (años)*	50,6 ± 10 DS	44,2 ± 9
IMC (kg/m ²)*	53,3 ± 8 DS	48,5 ± 5
Sexo	Varón 15,7% Mujer 84,3%	Varón 18,8% Mujer 81,2%
Tabaquismo	33,3%	35,4%
Glucemia basal alterada	17,6%	18,2%
Diabetes	35,3%	28,8%
Hipertensión	52,9%	51,1%
Dislipemia	36%	34%
Apnea del sueño	18,8%	20%
Patología psiquiátrica	30%	46%
Hernia de hiato	59,9%	49,2%
Esteatosis	80%	48,4%
Patología osteoarticular	43%	50%
Colelitiasis	53,7%	12,7%
Hernias	16,6%	17,7%
Infección por Helicobacter	Desconocido	61,8%

*p < 0,05.

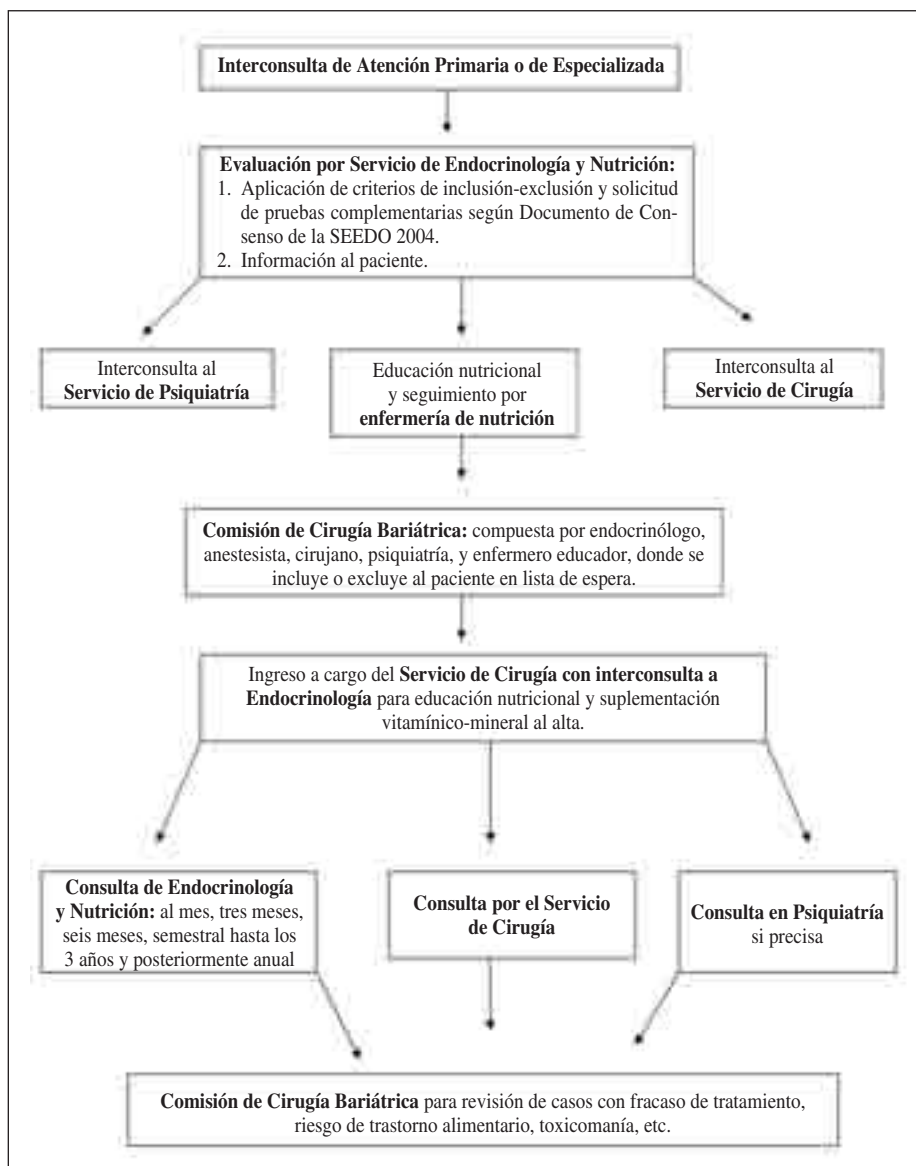


Fig. 1.—Esquema de protocolo de actuación en cirugía bariátrica.

frecuencias y porcentajes. Utilizamos el test de Chi-cuadrado para analizar las diferencias entre proporciones. Para comparar proporciones que suponen muestras apareadas (co morbilidades) hemos utilizado el test de McNemar. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Fueron intervenidos un total de 117 pacientes, 51 de ellos preprotocolo y 66 posteriormente a la implantación del mismo.

De los 51 intervenidos antes del protocolo, un 82,4% fueron intervenidos por laparotomía, un 11,8 por laparoscopia y un 5,9% por laparoscopia reconvertida a laparotomía. Un 55,5% de los pacientes fueron sometidos a bypass gástrico y un 44,5% mediante técnica

Scopinaro. El tiempo medio de seguimiento fue de $6,41 \pm 1,06$.

Los 66 pacientes intervenidos postimplantación del protocolo fueron sometidos a bypass gástrico mediante laparoscopia y su tiempo medio de seguimiento fue de $3,01 \pm 1,3$.

Las características generales en cuanto a edad, distribución por sexos, IMC inicial, tabaquismo y comorbilidades previas aparecen reflejadas en la tabla I. Las diferencias fueron estadísticamente significativas únicamente en cuanto a edad e IMC siendo mayores y más obesos los preprotocolo.

La estancia media, así como las complicaciones quirúrgicas, fueron mayores (con significación estadística para neumonía e infección de la herida) preprotocolo pero no creemos que deban ser comparados al haberse realizado en la fase preprotocolo otra técnica a parte del bypass gástrico y presentando un porcentaje alto de cirugía abierta.

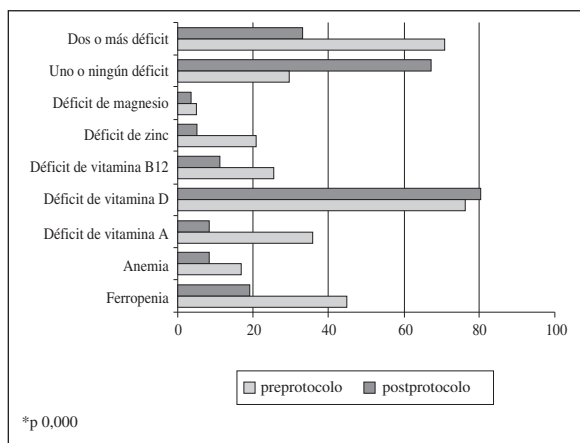


Fig. 2.—Comparativa de complicaciones nutricionales previas y posteriores a la implantación del protocolo en pacientes sometidos a bypass gástrico.

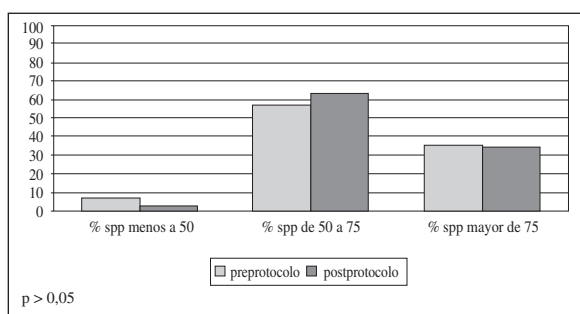


Fig. 3.—Comparativa de evolución de porcentaje de sobrepeso perdido a los 2 años previa y posteriormente a la implantación del protocolo.

Los intervenidos preprotocolo presentaron: 44,7% ferropenia, 25,5%, déficit de vitamina B12, 2,2% déficit de ácido fólico, 16,7% anemia, 6,4% hipoalbuminemia, 20,5% déficit de zinc, 4,5% déficit de magnesio, 35,6% déficit de vitamina A, 6,7% vitamina E y un 76% de vitamina D.

Todas las complicaciones nutricionales fueron más frecuentes en el Scopinaro que en el bypass gástrico

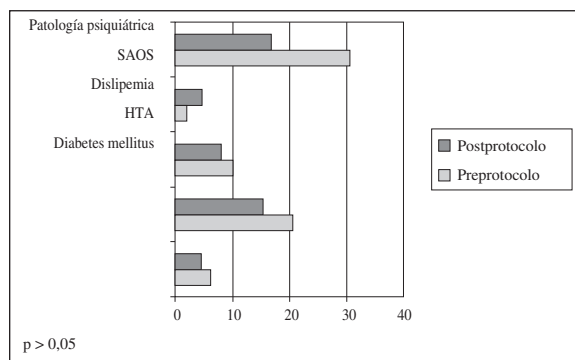


Fig. 4.—Presencia de comorbilidades tras la cirugía. Comparativa previa y postimplantación del protocolo.

presentando significación estadística únicamente el déficit de Zn (p 002).

Los intervenidos postprotocolo presentaron: déficit de hierro 18,8%, déficit de vitamina B12 10,9%, déficit de fólico 0%, anemia 7,8%, hipoalbuminemia 0%, déficit de zinc 4,7%, déficit de magnesio 3,1%, déficit de vitamina A 7,8%, déficit de vitamina E 0%, y déficit de vitamina D 80%.

Al comparar pre y postprotocolo en cuanto a las complicaciones nutricionales fueron establecidas solo entre los intervenidos mediante bypass gástrico pre (n = 29) y postprotocolo (n = 66).

El 70,5% de los pacientes preprotocolo tenían más de una complicación nutricional frente al 32,8% de los postprotocolo (p < 0,05) (fig. 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la pérdida de peso (fig. 3) ni evolución de comorbilidades (fig. 4) y si en calidad de vida (tabla II).

Los abandonos (17,6%) y el alcoholismo (5,8%) fueron mayores en pacientes preprotocolo frente postprotocolo (4,5% y 3% respectivamente) con diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05). La mortalidad fue del 2% en los preprotocolo y del 0% en los postprotocolo. Los hábitos alimentarios fueron mejores en los postprotocolo, presentando mayor porcentaje de trastornos de conducta alimentaria los preprotocolo 5,1% (fig. 5).

Tabla II
Comparativa de calidad de vida previas y posteriores a la implantación del protocolo

		Preprotocolo	Postprotocolo
Autoestima	Igual, peor o mucho peor	11,1	2
	Mejor o mucho mejor	88,9	98
Participación en actividades físicas	Igual, peor o mucho peor	14,8	6
	Mejor o mucho mejor	85,2	94
Participación en actividades sociales	Igual, peor o mucho peor	11,1	14
	Mejor o mucho mejor	88,9	86
Actividad laboral	Igual, peor o mucho peor	14,8	14
	Mejor o mucho mejor	85,2	86
Actividad sexual*	Igual, peor o mucho peor	70,4	36
	Mejor o mucho mejor	29,6	64

*p 0,004.

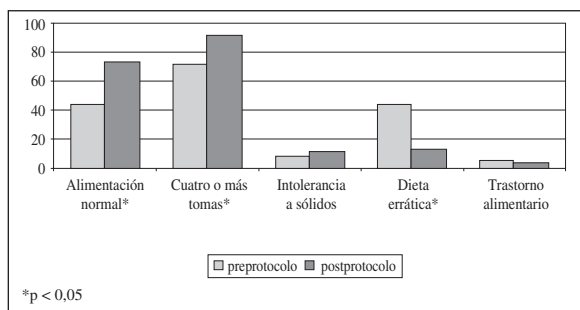


Fig. 5.—Comparativa de hábitos alimentarios previas y posteriores a la implantación del protocolo.

Discusión

Los pacientes con IMC superiores a 40 padecen un gran número de comorbilidades que elevan su riesgo cardiovascular, disminuyen su movilidad y empeoran su calidad de vida. En nuestra serie, las comorbilidades alcanzan prevalencias muy elevadas que no difieren significativamente de las de otras series¹⁴ y refuerzan la necesidad de tratar de forma efectiva a estos pacientes. Dichas comorbilidades no ofrecieron diferencias entre el grupo pre y el postprotocolo a pesar de partir de IMC y edad superiores en el primero. Cabe destacar la elevada prevalencia de tabaquismo entre nuestros pacientes, añadiéndose así otro factor de riesgo cardiovascular que debería intentar ser tratado previamente a la intervención, con el fin de reducir riesgo de complicaciones derivadas de la misma. Otra patología de elevada prevalencia en este grupo de pacientes y que no parece descender de forma significativa tras la cirugía es la psiquiátrica, fundamentalmente los síndromes depresivo-ansiosos en tratamiento farmacológico que alcanzan entre un 30-45% de nuestros pacientes y que cada vez son descritos en más series¹³. Este hecho, nos obliga a plantear el seguimiento por parte de psiquiatría no solo previamente a la intervención sino también tras la misma.

La presencia de infección por *Helicobacter Pylori* no se evaluó preprotocolo, en ocasiones porque el paciente iba a ser sometido a una técnica diferente al bypass gástrico y en otras porque no figuraba entre las pruebas que se solían realizar a estos pacientes previamente a la implantación del protocolo. En el protocolo elaborado se determinaba la presencia de infección por *helicobacter pylori* objetivándose un porcentaje de infección ligeramente por encima del de la población general desconociéndose la causa. Este hallazgo apoya la recomendación de su determinación y tratamiento precirugía como recomienda el documento de consenso elaborado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la Sociedad Española de Cirugía para la Obesidad (SECO)¹².

La presencia tan elevada de comorbilidades así como de tabaquismo elevan el riesgo cardiovascular y quirúrgico de estos pacientes obligando a un abordaje multidisciplinar con el fin de reducir dicho riesgo y ofrecer una

asistencia global al paciente. En nuestro estudio así como en otros de reciente publicación se demuestra que esta intervención es segura¹³ cuando se realiza de forma protocolizada y multidisciplinar obteniéndose cifras de mortalidad inferiores al 0,5% y reduciendo la mortalidad de los pacientes con obesidades, sobre todo extremas, hasta en un 35% frente a los no intervenidos^{14,15}.

El grupo de pacientes intervenido previamente al protocolo presenta una serie de peculiaridades que dificultan su comparación con los postprotocolo: eran pacientes que partían de edad e IMC inicial superior, habían sido sometidos a dos tipos de técnicas quirúrgicas diferentes (bypass gástrico y Scopinaro) y por dos vías diferentes (laparotomía y laparoscopia). Debido a la diferencia de técnicas y vías de abordaje no hemos reflejado las diferencias existentes en cuanto a estancia media, tiempo de intervención quirúrgica y complicaciones quirúrgicas. Si bien, las complicaciones quirúrgicas fueron evaluadas solo para bypass gástricos (31 preprotocolo y 57 postprotocolo) para evitar errores de confusión, encontrándose menor número de complicaciones postquirúrgicas en infección de la herida (p 0,000), obstrucción, neumonía (p 0,03), sepsis, dumping y diarrea (p 0,05) en los intervenidos tras la implantación del protocolo. Estos datos deben ser interpretados con cautela dado que están influidos por la curva de aprendizaje y la mayor utilización de la técnica laparoscópica en los postprotocolo.

Las complicaciones nutricionales derivadas de la cirugía bariátrica son frecuentes y requieren el uso de suplementos vitamínicos y minerales¹⁶. Las más frecuentes son la ferropenia (30-50%), el déficit de vitamina B12 (26-70%), la anemia (30-50%), el déficit de vitamina D (30-50%) y Zinc (hasta un 50%). En nuestra serie las complicaciones nutricionales fueron más elevadas en los pacientes intervenidos mediante la técnica Scopinaro siendo la diferencia estadísticamente significativa para el déficit de zinc.

Las complicaciones nutricionales fueron inferiores a las descritas en la literatura en probable relación con un seguimiento más estricto y frecuente que permitía la prescripción de suplementos vitamínicos y minerales según resultados analíticos y mayor cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, el porcentaje de déficit de vitamina D siguió siendo muy elevado probablemente por no pautarse sus suplementos desde el inicio y la falta de cumplimiento terapéutico confesado por un alto porcentaje de pacientes.

Las complicaciones nutricionales, establecida la comparación solo entre los intervenidos de bypass gástrico, fueron inferiores en postprotocolo en cuanto a déficit de hierro, vitamina B12, anemia, hipalbuminemia, vitaminas a y e (P < 0,05). El déficit de vitamina D, zinc y magnesio fue superior postprotocolo pero con un porcentaje elevado de datos desconocidos en los previos al mismo. Agrupamos para obtener mejor n los pacientes que presentaban una o ninguna complicación nutricional frente aquellos que presentaban más de 1 obteniendo mejor resultado en preprotocolo (p 0,000).

Los hábitos alimentarios evaluados son mejores con significación estadística en los postprotocolo como cabría esperar dado que este incorporaba la educación dietética previa y posterior a la cirugía.

Los porcentajes de sobrepeso perdidos recogidos en la literatura para el bypass gástrico son de un 60-70%¹⁷ y solo un 57% logran IMC < 35 kg/m² si parten de un IMC inicial > 50 kg/m²¹⁸. Por lo tanto nuestros resultados parecen concordantes con los de la literatura.

Se obtuvieron porcentajes de sobrepeso perdido ligeramente mejores en los preprotocolo e IMC finales mejores en los postprotocolo, probablemente influenciado por la diferencia de IMC inicial entre ambos grupos.

La evolución de las comorbilidades fue similar a lo descrito en otras series⁹ mejorando todas ellas excepto el desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria ya descrito en la literatura¹⁹.

En cuanto a la calidad de vida llama la atención la franca mejoría en autoestima, actividades físicas, actividad social y laboral pero no sexual con incluso empeoramiento en esta última en los preprotocolo, desconocemos los motivos aunque pudiera estar implicada la edad de cirugía y los cambios físicos con el rápido adelgazamiento. Si comparamos los grupos pre y postprotocolo, mejoran en estos últimos la autoestima y la actividad sexual con diferencia estadísticamente significativa en esta última. Este hecho no tiene relación con el porcentaje de pérdida de peso y habría que estudiar su causa.

Un 5,8% de los pacientes intervenidos preprotocolo desarrollaron alcoholismo, con el riesgo hepático que supone en estos pacientes, no conocemos si los pacientes eran alcohólicos previamente y no se les detectó o si lo desarrollaron posteriormente. Esto hace destacar una vez más la necesidad de criterios de selección y evaluación psiquiátrica estricta previo a la cirugía.

Por último, cabe destacar el elevado porcentaje de abandonos en pacientes a los que no se les aplicó el protocolo que puede estar relacionado con criterios de selección no correctos unido a la falta de seguimiento frecuente y programado de estos pacientes tras la cirugía.

Este hecho es especialmente importante si tenemos en cuenta que son pacientes que requieren seguimiento de por vida para prevenir y tratar sus déficit nutricionales y para evitar la recuperación ponderal.

Si bien el porcentaje de fallecimientos preprotocolo fue 2% frente al 0% tras protocolo no podemos hayar significación estadística dado que se trata de un único paciente.

La comparación pre y postprotocolo esta dificultada en este estudio por: presencia de diferentes técnicas quirúrgicas previa a la implantación del protocolo, edad y el IMC superior en los intervenidos previo al protocolo, y la existencia de un mayor número de variables desconocidas en los preprotocolo. Pese a ello podemos obtener las siguientes conclusiones:

- La aplicación de nuestro protocolo mejora resultados de: tasa de abandonos, trastornos de conducta alimentaria, hábitos alimentarios, complicaciones, alcoholismo y calidad de vida.

- La cirugía bariátrica consigue excelentes resultados en: pérdida de peso, comorbilidades y calidad de vida, con seguridad.
- Presenta complicaciones nutricionales, quirúrgicas y psiquiátricas requiriendo abordaje multidisciplinar y protocolizado.

Referencias

1. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International Journal of Cancer* 2001; 91 (3): 421-30.
2. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC., Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17: 961-9.
3. Denke MA, Shempos CT, Grundy SM. Excess body weight: an underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American Women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 401-10.
4. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States 2000. *JAMA* 2004; 291: 1238-45.
5. Van Gemer WG, Adang EM, Greve JW, Soeters PB. Quality of live assessment of morbidly obese patients: effect of weight-reducing surgery. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 67 (2): 197-201.
6. Estudio prospectivo Delphy. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas (hipertensión, hiperlipemia y diabetes). Gabinete de estudios sociológicos Bernard Krief. Madrid, 1999.
7. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 608-12.
8. Colquitt J, Clegg A, Sidhu M, Royle P. Surgery for morbid obesity (Chrochane review). En Chrochane Library, Issue 2 Oxford: Uptodate software, 2003.
9. Clegg AJ, Colquitt J, Sidhu MK, Royle P, Loveman E, Walker A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of surgery for people with morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *Int J Obes* 2003; 27: 1167-77.
10. Maggard M, Shugerman L, Suttrop M, Maglione M, Sugerhan HJ et al. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142 (7): 547-53.
11. Karlsson J, Sjöström L, Sullivan M. Swedish obese subjects (SOS) an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRLQ) and eating behaviour after gastric surgery for severe obesity. *Int J Obes* 1998; 22: 113-26.
12. Rubio MA, Martínez C, Vidal O et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; 4: 223-249.
13. The Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the Longitudinal Assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 445-54.
14. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
15. Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-term mortality after gastric bypass for treatment of morbid obesity. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-61.
16. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle J, Herron D et al. Nutritional deficiencies following Bariatric Surgery: What Have We Learned? *Obesity Surgery* 2005; 15: 145-154.
17. Farkas DT, Vemulapalli P, Haider A, Lopes JM, Gibbs KE, Teixeira JA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass is safe and effective in patients with a BMI > or = 60. *Obes Surg* 2005; 15 (4): 486-93.
18. Menéndez P, Gambi D, Villarejo P et al. Indicadores de calidad en cirugía bariátrica. Valoración de la pérdida de peso. *Nutr Hosp* 2009; 24: 25-31.
19. Guisado JA, Vaz FJ, López-Ibor JJ, Del Río J, Rubio MA. Gastric surgery and restraint from food as triggering factors of eating disorders in morbid obesity. *Int J Eat Disor* 2002; 31: 97-100.

Original

Comparación entre los métodos subjetivo y objetivo para estimar el consumo de sodio en hipertensos

L. B. Dallepiane¹, I. D. Schweigert², T. R. L. Bellé³, I. D. E. Battisti³, T. Jesus³, Â. J. G. Bós⁴

¹Universidade Federal de Santa Maria - UFSM. Palmeira das Missões. RS. Brasil. ²Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Porto Alegre. RS. Brasil. ³Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ. Ijuí. RS. Brasil. ⁴Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS. Porto Alegre. RS. Brasil.

Resumen

Introducción: El exceso de consumo de sodio contribuye a la aparición de hipertensión arterial; la relación entre el aumento de la tensión arterial y la edad avanzada es más alta en poblaciones cuya ingestión de sal es mayor.

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo comparar el método subjetivo y el objetivo a fin de estimar el consumo del sodio.

Metodología: El diseño es del tipo retrospectivo con datos secundarios de banco de datos brutos, utilizando como método subjetivo la aplicación de un cuestionario de consumo de sodio en el cual el relato de consumo ha sido convertido a mg de sodio consumido por día; como método objetivo el resultado de la excreción de sodio en la orina en 24 horas por hipertensos mayores de 50 años. Los datos han sido analizados mediante software SPSS, utilizando la correlación de Spearman.

Resultados: Los principales resultados no han demostrado correlación lineal significativa entre los valores de consumo de sodio relatado en el cuestionario en relación a los valores de la recolección de sodio (Na) 24 h.

Conclusión: A pesar de sus ventajas, el método subjetivo no se ha correlacionado con la excreción urinaria de sodio. Se necesitan nuevos estudios que puedan elucidar los presentes resultados frente a la diferencia encontrada con otros estudios.

(Nutr Hosp. 2011;26:122-127)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4606

Palabras clave: Sodio. Hipertensión.

COMPARISON BETWEEN SUBJECTIVE AND OBJECTIVE METHODS FOR SODIUM INTAKE ESTIMATE AMONG HYPERTENSIVE PERSONS

Abstract

Introduction: High sodium intake contributes to arterial hypertension; the relationship between high blood pressure and human aging is stronger among populations with high sodium intake.

Objectives: The aim of this research is to compare subjective and objective methods on the estimate of the consumption of sodium.

Methods: This is a retrospective investigation along with secondary topics from the raw data base. The subjective method used was result of the score of the application of a questionnaire about the sodium intake, where the sodium consumption report was converted into daily mg of sodium intake. The objective method was the result of the urine excretion of hypertensive persons older than 50 years during 24 hours. The topics were analyzed by the software SPSS using the Spearman correlation.

Results: The main results did not show a significant linear correlation between the values of the sodium intake reported in the questionnaire and the values of the sodium (Na) 24 h collections.

Conclusion: New studies possibly will elucidate the present results among the divergence faced with other studies.

(Nutr Hosp. 2011;26:122-127)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4606

Key words: Sodium. Hypertension.

Correspondencia: Loiva Beatriz Dallepiane.
Curso de Nutrição.
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM.
Av. Independência, 3751.
98300-000 Palmeira das Missões, RS. Brasil.
E-mail: loiva.dallepiane@hotmail.com

Recibido: 22-IX-2009.

1.ª Revisión: 28-XI-2009.

Aceptado: 31-XI-2009.

Introducción

Uno de los cambios causados por el proceso de transición epidemiológico es el aumento de las enfermedades crónicas-no transmisibles y entre ellas, la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)⁽¹⁾.

La hipertensión es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria y ambas las formas de accidente vascular cerebral (isquémica y hemorrágica), asumiendo un papel de gran relevancia en el ámbito de la Salud Pública, visto que en las sociedades industrializadas, se ha observado un progresivo aumento en su incidencia y prevalencia¹. Las elevadas tasas de morbimortandad cardiovascular en países de reciente industrialización, parecen depender de modo importante de la elevada prevalencia de hipertensión arterial en esos países². En Brasil, se estima que alrededor del 15 al 20% de la población brasileña adulta puede ser considerada hipertensa^{3,4}.

La alta prevalencia de la HAS, según Molina y cols.⁵, está asociada positivamente con el elevado consumo de alcohol y sodio y el exceso de peso. De los principales factores de riesgo asociados con la hipertensión, la exposición dietética más investigada es la ingestión diaria de sodio¹. El papel del sodio en la patogenia y en el tratamiento de la HAS continúa incierto. Sin embargo, es consenso que su ingestión excesiva llevará a un aumento de la tensión arterial^{6,7}. En sociedades no industrializadas, la ausencia de HAS en sus poblaciones está asociada a la muy baja ingestión de cloruro de sodio, al consumo de gran cantidad de potasio, además, las personas son físicamente más flacas y más activas que los habitantes de las sociedades industrializadas⁸. En el estudio DASH-Sodium, se ha percibido que la reducción de ingestión de sodio asociada a la dieta, redujo, aún más la tensión arterial⁹.

Mientras que la recomendación actual de ingestión de sodio sea de menos de 2 gramos (5 gramos de cloruro de sodio)¹⁰, la media de consumo en Rio Grande do Sul (RS) es de 4.800 mg¹¹. De acuerdo con Olmos y Benseñor¹², el estudio Intersalt fue un estudio transversal que correlacionó la ingestión media de sal, estimada por la excreción urinaria de sodio en 24 horas de diversas poblaciones, asociándola con la prevalencia de hipertensión arterial sistémica. Se incluyeron en esa muestra, poblaciones de algunos centros remotos, tales como los indios de la tribu Yanomami, indios del Alto Xingu en Brasil, una población africana del Quenia y los aborígenes de Papua, en la Nueva Guinea y de 32 países distintos, incluyendo distintas culturas y estilos de vida.

A pesar de ser consenso que la principal terapia no farmacológica es una dieta con baja ingestión de sodio, se discute acerca de la no adhesión a ese tipo de dieta y

los métodos de evaluación del consumo de sodio. Los métodos pueden ser objetivos y subjetivos y cada uno de ellos presenta ventajas y desventajas¹³.

El principal indicador objetivo de ingestión de sodio disponible es la medida de la excreción de sodio a través de la orina¹³. El sodio aparece relativamente bien en análisis de medidas bioquímicas, porque la principal ruta de eliminación del mismo es a través de la orina, con pequeñas pérdidas a través de la piel, vía respiración y actividad física o climas con altas temperaturas. Normalmente la excreción de sodio urinario corresponde a aproximadamente el 90% o más, de la medida de sodio dietético¹⁴. El método presenta, sin embargo, dificultades logísticas de exactitud en la medición una vez que exige un cierto grado de comprensión por parte del participante del estudio, además de su comprometimiento por hacer la recogida de 24 horas, de acuerdo con la recomendación, a fin de evitarse la sub recogida.

Los métodos subjetivos pueden ser validados comparándose con la excreción urinaria de sodio. Uno de los métodos subjetivos empleados para valorar la ingestión dietética de sodio es el diario alimentar. En este método los individuos deben describir la cantidad en raciones o peso de los alimentos ingeridos, siendo posteriormente calculados en un programa de ordenador, a fin de obtener las informaciones de los nutrientes ingeridos. El número de registro de recolección diario puede ser único o variar en 2, 3 ó 6 días, dependiendo del estudio. Otro método es el recordatorio de 24 horas que relata el consumo alimentar del día anterior que, tanto como el diario alimentar, depende de la memoria de las informaciones del participante¹³.

Una investigación de Molina y cols.⁵ ha valorado el consumo de sodio en una población urbana de la ciudad de Vitória, ES, Brasil, por medio del gasto mensual de sal domiciliar (referido durante la entrevista) y de la excreción urinaria de 12 horas en el período nocturno (de las 19 h a las 7 h).

Un estudio de Sarno y colaboradores¹⁵ ha estimado la ingestión de sodio sobre la base de datos de la Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada en Brasil entre julio de 2002 y junio de 2003. Han sido analizados 969.989 registros de adquisición de alimentos efectuados por una muestra probabilística de 48.470 domicilios ubicados en 3.984 sectores de empadronamiento del País. Los registros de las adquisiciones de alimentos han sido convertidos en nutrientes por medio de tablas de composición de alimentos. El sodio ha sido calculado como el promedio de disponibilidad por persona y por día, además, el promedio de disponibilidad también ha sido ajustado para un consumo energético equivalente a 2.000 kcal.

Debido a las dificultades logísticas de medición de orina de 24 horas en estudios de poblacionales para valoración del consumo del sodio y a la facilidad de aplicación del método subjetivo, se ha realizado este estudio con el objetivo de comparar el método subjetivo con el método objetivo de consumo del sodio.

⁽¹⁾ En lo sucesivo, se usará esta abreviatura (HAS) para referirse a la Hipertensión Arterial Sistémica - N.T.

Metodología

En el estudio, realizado con datos secundarios del banco de datos brutos, se han incluido personas residentes en el barrio Luis Fogliatto y registrados en la Unidade Básica de Saúde - UBS en la municipalidad de Ijuí, RS, Brasil, de ambos los sexos, mayores de 50 años de edad con tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg o que usaban anti-hipertensivos (conforme clasificación para hipertensión del III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial³), excluyéndose los portadores de Diabetes Mellitas (DM), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedades de tiroides, alcoholismo, uso regular de antiinflamatorios esteroides y no esteroides y mujeres en tratamiento de reposición hormonal. La opción por trabajar con personas con más de 50 años se debe al hecho de que la hipertensión es una enfermedad que inicia predominantemente en esta etapa de la vida, prueba de ello es que el 75% de los hipertensos censados en Rio Grande do Sul, Brasil por el sistema de salud (Sistema Único de Saúde – SUS) tienen 50 años o más¹⁶.

Con la finalidad de caracterizar la población estudiada han sido recolectadas variables sociodemográficas (edad, género, estado civil, escolaridad y renta) en la primera entrevista, y variables denominadas método subjetivo y método objetivo de valoración del consumo de sodio en 4 repeticiones.

Se usó como método subjetivo un cuestionario propuesto por Millar y Beard¹⁷, compuesto por 21 ítems de categorías de alimentos fuentes de sodio usualmente consumidos en la dieta occidental, validado para la población australiana.

Este instrumento considera el número de veces que el alimento ha sido consumido en los últimos 3 días, sin contar el día de la entrevista, dando énfasis para la ocasión y no para la cantidad de alimento consumido, con una frecuencia tiene variaciones de “cero” a “ocho veces o más”. El score del cuestionario fue obtenido sumando la puntuación de los 21 ítems. Este cuestionario no cuantifica la ingestión de sodio, pero permite puntuar el número de veces que esos alimentos fuentes de sodio han sido consumidos en los últimos 3 días. Desde ahí se hace una suma de la frecuencia de utilización que resulta en el score, utilizado solamente para hacer una correlación con el consumo de sodio medido a través de la orina de 24 h.

Una suma próxima al cero se considera un buen resultado, ya que indica que la persona no utiliza alimentos salados¹⁷.

Las categorías de alimentos han sido traducidas y adaptadas a los alimentos brasileños, es decir:

1. Alimentos a los que se añade la sal durante la preparación;
2. Alimentos a los que se añade la sal en la mesa;
3. Fiambres: jamón, mortadela, chorizo, salchicha, salame;
4. Carnes saladas/pastas de carne: chacina, paté;

5. Platos salados preparados de forma industrial: empanada, empanadilla con carne o longaniza, lasaña, etc.;
6. Pescados ahumados o en conserva (bacalao, sardina, atún, etc.);
7. Quesos ahumados (parmesano, provolone, etc.);
8. Quesos procesados – enteros, en lonchas o cremosos (crema, mozzarella, etc.);
9. Extracto de tomate (pulpa de tomate - industrializado);
10. Oleaginosas: aceitunas, nueces, cacahuete, castaña;
11. Vegetales en conserva: choclo, arveja, zanahoria, etc.;
12. Sopas industrializadas y caldos concentrados de carne;
13. Aderezos y salsas industrializadas;
14. Pan (con sal) usual;
15. Cereales matinales (con sal) usuales;
16. Bollos, biscochos salados, cream-crackers, productos de pastelerías, etc.;
17. Mantequilla o margarina (con sal) usual;
18. Chocolates o productos de confitería (dulces, confites) con sal;
19. Más de 300 mL (1/2 pocillo) de leche por porción;
20. Comprimidos farmacéuticos conteniendo sodio, por ejemplo, aspirina soluble, vitaminas y minerales efervescentes, medicamentos para indigestión y laxantes, agua mineral;
21. Cualquier alimento que contenga sal que no haya sido mencionado;

Como método objetivo se ha utilizado la excreción de sodio urinario de 24 horas. Para tanto la orina de 24 horas ha sido recogida después de haberse dado esclarecimientos acerca de la técnica correcta de recolección. Ésta consistía en rechazar la primera orina del día y después recoger todo el volumen de orina de las 24 horas, incluyéndose la primera orina del día siguiente, se añaden a eso, los cuidados en la identificación de los frascos y con el almacenamiento. El sodio ha sido medido a través de electrodo ión selectivo (ISE) y se lo consideró como parámetro para evaluar la ingestión total diaria de sodio, independiente de la fuente alimentar. La entrevista ha sido realizada por los investigadores previamente preparados en la UBS cuando se dio la entrega del volumen de orina de 24 horas.

Para las variables consumo de sodio tanto por el método objetivo como por el subjetivo han sido realizadas 4 repeticiones de la recolección de los datos con la participación de 46 personas hipertensas en la primera etapa y 41 personas hipertensas en la segunda, tercera y cuarta etapas, en un intervalo de 2 meses entre las mismas. El inicio ocurrió en el mes de agosto y las etapas han sido denominadas tiempo, 1, 2, 3 y 4, respectivamente, totalizándose 169 datos, cuando considerados los 4 tiempos en conjunto. El número de participantes diferentes en las distintas etapas del proceso se

Tabla I
Correlación de Spearman entre el método subjetivo y la excreción urinaria de sodio de 24 h

Tiempo	Número de participantes (n)	Consumo sodio (método objetivo) promedio \pm DP	Score (método subjetivo) promedio \pm DP	Coficiente de Correlación de Spearman (r)	Significancia (p)
1	46	3.487,83 \pm 1.642,5	22,80 \pm 8,5	-0,120	0,428
2	41	3.536,58 \pm 1.802,7	14,30 \pm 9,5	0,031	0,845
3	41	2.917,39 \pm 1.609,8	14,10 \pm 8,2	-0,051	0,752
4	41	3.298,67 \pm 1.666,9	19,95 \pm 7,8	0,031	0,848
Todos	169	3.310, 12 \pm 1.680,5	17,79 \pm 8,5	0,031	0,693

debe al hecho de que no todos han comparecido en el día propuesto.

Se usó la correlación de Spearman como técnica de análisis estadística de los datos, al nivel de 5% de significancia, realizada no SPSS, versión 10.0.

Se condujo la investigación de acuerdo con la Resolución 196/96 del Ministerio de la Salud de Brasil, y aprobada por el Comitê de Ética em Pesquisa, parecer consubstanciado nº 91/2005 de la Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, RS, Brasil. Los participantes, tras la concordancia, firmaron el Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

De los participantes del estudio, 73,9% son del género femenino y 26,1%, del masculino, con promedio de edad entre 63,2 y \pm 8,6 años; entre éstos, 34,8% son analfabetos y 65,2% alfabetizados. En cuanto al estado civil, 58,7% tienen pareja y 41,3% no la tienen y, además de esto, 58,7% poseen renta familiar abajo de un sueldo mínimo⁽²⁾ y 41,3 más que 1 sueldo mínimo nacional.

El promedio del consumo de sodio (medido a través de la excreción urinaria del sodio 24 h) ha sido de 3.310,12 \pm 1.680,5 mg, muy superior al valor recomendado lo cual es de 2.000 mg¹⁰. Además, el score del cuestionario ha sido de 17,79 \pm 8,5, verificados con los cuatro tiempos juntos, lo que indica una alta ingestión de consumo de sodio, puesto que se aleja mucho de los valores próximos a “cero”, es decir, los considerados como siendo de baja ingestión de sodio¹⁷ y utilizado solamente para el análisis de correlación (tabla I).

No hay correlación de Spearman significativa entre los valores del método subjetivo y los valores de la excreción urinaria de sodio de 24 h, en los cuatro tiempos evaluados (tabla I).

En la figura 1, se percibe una inexistencia de correlación entre los valores obtenidos por el método objetivo

y los valores obtenidos por el método subjetivo en cada uno de los cuatro tiempos.

Discusión

A pesar de los importantes avances en el área de la epidemiología nutricional, una de las mayores dificultades es la falta de instrumentos válidos y reproducibles que permitan estudiar la relación entre dieta y determinado estado de salud¹⁸.

El sodio es relativamente bien reflejado en medidas bioquímicas, siendo que la excreción de sodio corresponde a aproximadamente 90% o más de la medida del sodio dietético¹⁴, permitiendo, por lo tanto, ser utilizado como método de estimativa del consumo de sodio. Sin embargo, las principales dificultades del método se concentran en la recolección de orina de 24 horas y el la ausencia de reconocimientos de las fuentes de sodio consumidas⁵, además de la variabilidad intrapersonal en la excreción de sodio que puede ser tan alta como el 30%¹³.

A su vez, el método subjetivo es un instrumento que presenta ventajas en relación a la excreción urinaria de sodio, o sea, el retorno es inmediato, tiene un costo bajo y, además, puede ser repetido varias veces, lo que resulta en ventaja, porque una adecuada investigación del comportamiento alimentario involucra varias medidas a lo largo del tiempo¹⁷.

Permite, aún, orientar el tratamiento dietético, pues indica las fuentes de sodio más consumidas. Sin embargo, a pesar de las claras ventajas y facilidades del método, las informaciones pueden que no sean fidedignas. Para Millar y Beard¹⁷, éste es uno de los motivos por el cual el método ha sido negligenciado. Pero, los mismos autores, encontraron correlación entre el cuestionario que fue usado en el presente estudio y la excreción urinaria de sodio de 24 horas. Aunque haya sido una frágil correlación, ellos concluyen que el método puede ser utilizado. Según Leiba y cols.¹⁹, a pesar de haber sido encontrada correlación entre un recordatorio alimentario de 24 horas y, asimismo, la excreción urinaria de sodio de 24 horas, ellos concluyeron que los individuos subestiman su ingestión de sodio por vuelta de 30 a 50%.

⁽²⁾ En Brasil, hay dos categorías de sueldo, en las cuales se clasifican a las personas: las que cobran menos de un sueldo mínimo nacional estimado por el gobierno brasileño y que varía de año para año, conforme el presupuesto, y las que cobran más que un sueldo mínimo nacional. La investigación abarca a estas dos categorías. N.T.

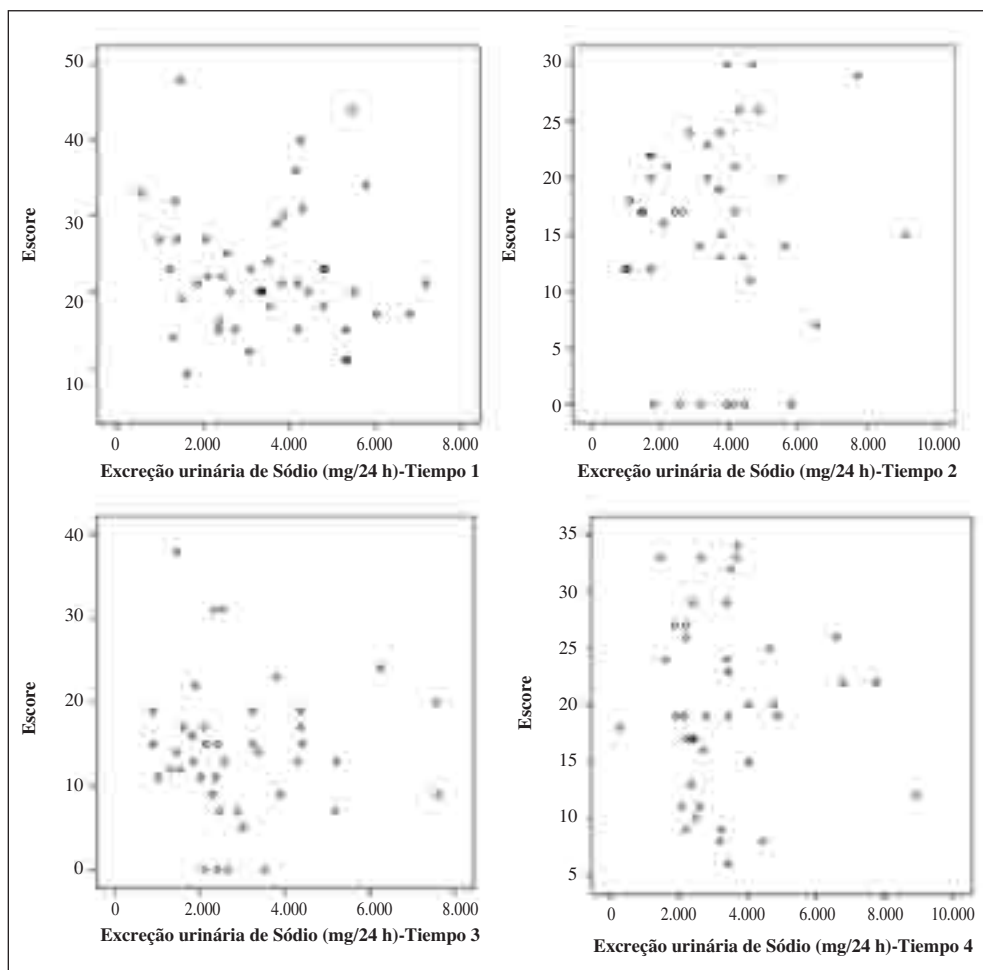


Fig. 1.—Correlación entre método subjetivo y objetivo-tiempo 1, 2, 3 y 4.

El estudio Intersalt¹² correlacionó el promedio de ingestión de sal, estimada por la excreción urinaria de sodio en 24 horas de diversas poblaciones, asociándola con la prevalencia de hipertensión arterial sistémica, mostró una gran diferencia entre las poblaciones remotas y los datos de otros centros con ingestión media de sal en las poblaciones remotas por vuelta de 1.000 mg a 3.000 mg, mientras que en los demás centros, en media de 9.000 mg.

El resultado del estudio de Sarno y colaboradores¹⁵ que ha estimado el consumo de sodio de la población brasileña de 2002-2003 por medio de la Pesquisa de Orçamentos Familiares ha evidenciado que la cantidad diaria de sodio disponible para el consumo en los domicilios brasileños ha sido de 4,5g por persona o 4,7 g para una alimentación diaria de 2.000 kcal, excediéndose, de este modo, en más de dos veces el límite recomendado de ingestión de ese nutriente.

La investigación de Molina y colaboradores⁵ ha valorado el consumo de sodio por medio de la excreción urinaria de 12 horas nocturnas ($12,6 \pm 5,8$ g) y el consumo de sal de adición diaria estimado por la cantidad de sal domiciliar referido durante la entrevista ($6,8 \pm 4,5$ g), indicando que el consumo de sal relatado ha

sido de un 52,3% del consumo estimado por la excreción urinaria de 12 horas (alrededor del 45% de la excreción urinaria de 24 h).

Tras comprobar la ausencia de correlación entre el cuestionario y la excreción de orina de 24 horas, se han suscitado algunas consideraciones en la aplicación del método: eventual dificultad en la comprensión de los ítems del cuestionario, falla en la recolección de orina de 24 horas por los participantes, aplicación del cuestionario en la población brasileña aunque él haya sido originalmente elaborado para la población australiana, lo que puede no reflejar la realidad brasileña. Asimismo, los resultados expresados en un sumatorio no permiten la comparación de los números absolutos entre los métodos, siendo posible utilizarlos solo para un análisis de correlación. De acuerdo con Liu y cols.²⁰, existen varias razones para una frágil correlación entre la ingestión dietética de sodio y la excreción urinaria de 24 horas, puesto que el cuestionario mide la información de los últimos 3 días, mientras que el análisis del sodio urinario se refiere a un único día.

La evaluación dietética de sodio es extremadamente compleja ya que su ingestión diaria varía substancialmente y puede subestimar la cantidad de sodio inge-

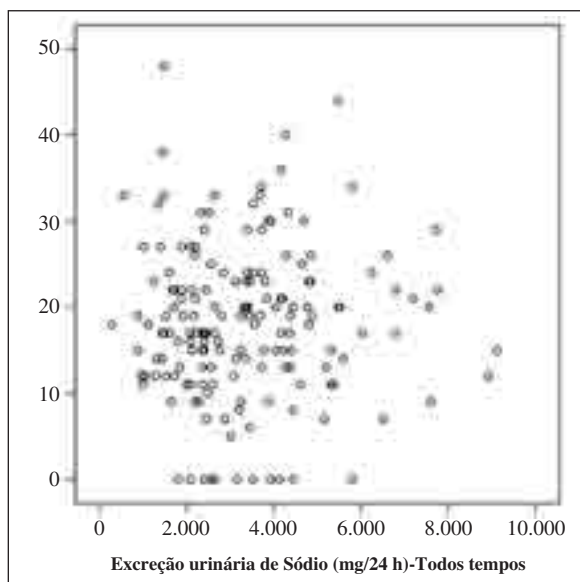


Fig. 2.—Comparación de método subjetivo y objetivo - todos los 4 tiempos.

rida, pues no considera las diferencias interpersonales en la adición de sal²¹.

Para Witschi²², las posibles fuentes de errores que pueden distorsionar las informaciones respecto a la ingestión alimentaria, son la percepción de lo que se come, la memoria del entrevistado, los efectos resultantes de la edad, sexo, y ambiente de la entrevista; la propia recolección de datos puede afectar las informaciones de ingestión; la variación alimentaria diaria y las estaciones del año por las variaciones climáticas, además, los días en que se realizan las entrevistas pueden ser más representativos que otros; y, por fin, la habilidad del entrevistador en obtener informaciones y de la disposición del entrevistado en colaborar.

Por ello, resultante de todo eso, la conclusión es que, a pesar de sus ventajas, el método subjetivo, en este estudio, no se correlacionó con la excreción urinaria de sodio. Así, nuevos estudios podrán elucidar los presentes resultados frente a la discrepancia encontrada con otros estudios.

Referencias

1. WHO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916. WHO: Geneva, 2003.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 27: 2746-53.
3. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. Introdução, Diagnóstico e Classificação. *Revista Brasileira de Cardiologia* [periódico online] 1999 out [Acesso 2001 jul 19] A1(3): [13 telas]. Disponível em: http://www.cibersaude.com.Br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=969 e 970.
4. Pierin AMG. Hipertensão arterial: uma proposta para o cuidar. São Paulo: Manole, 2004, 372 p.
5. Molina MCB, Cunha RS, Herkenhoff LF, Mill JG. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. *Revista de Saúde Pública* 2003; 37 (6): 743-50.
6. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD004937.
7. Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003656.
8. Linder MC. Nutrition and metabolism of the major minerals. In: Linder MC. *Nutritional Biochemistry and Metabolism*. New York: Elsevier, 1991. 603 p.
9. Sacks FM, Sykes LP, Vollmer VM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *New England Journal of Medicine* 2001; 344 (1): 3-10.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Cadernos de Atenção Básica, n.14, Série A, Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 56 p.
11. Costa E, Rose G, Klein C et al. Salt and blood pressure in Rio Grande do Sul, Brasil. *Bulletin of PAHO* 1990; 24 (2): 159-76.
12. Olmos RD, Benseñor IM. Dietas e hipertensão arterial: Intersalt e estudo DASH. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2001; 8: 221-4.
13. Bentley B. A review of methods to measure dietary sodium intake. *Journal of Cardiovascular Nursing* 2006; 21: 63-67.
14. Loria CM, Obarzanek E, Ernst ND. Choose and prepare foods with less salt: dietary advice for all Americans. *Journal of Nutrition* 2001; 131: 536S-551S.
15. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Ferreira SRG, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2002-2003. *Revista de Saúde Pública* 2009; 43: 219-25.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de cadastramento e acompanhamento de hipertensos e diabéticos – RS. 2008. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?hiperdia/cnv/hdRS.def>>. Acesso em 25 ago 2009.
17. Millar BD, Beard TC. Avoidance of dietary sodium – a simple questionnaire. *The Medical Journal of Australia* 1988; 149: 190-92.
18. Crispim SP, Da Silva MMS, Ribeiro RCL. Validação de questionários de frequência alimentar. *Nutrição Brasil* 2003; 2 (5): 286-290.
19. Leiba A, Vald A, Peleg E, Shamiss A, Grossmann E. Does dietary recall adequately assess sodium, potassium, and calcium intake in hypertensive patients? *Nutrition* 2005; 21: 462-466.
20. Liu K, Copper R, McKeever J et al. Assessment of the association between habitual salt intake and high blood pressure: methodological problems. *American Journal of Epidemiology* 1979; 110: 219-226.
21. Espeland MA, Kumanyika S, Wilson AC et al. Statistical issues in analyzing 24-hours dietary recall and 24-hours urine collection data for sodium and potassium intakes. *American Journal of Epidemiology* 2001; 153: 996-1006.
22. Witschi JC. Short-term dietary recall and recording methods. In: Willett W. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press; pp. 52-68, 1990.

Original

Long-chain polyunsaturated fatty acid concentration in patients with inborn errors of metabolism

M.^a A. Vilaseca^{1,3}, L. Gómez-López^{2,3,4}, N. Lambruschini^{2,3}, A. Gutiérrez^{2,3}, R. García^{2,3}, S. Meavilla^{2,3}, J. Moreno¹ and R. Artuch^{1,3,4}

¹Department of Biochemistry. ²Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. ³PKU follow-up Unit. Hospital Sant Joan de Déu. University of Barcelona. Spain. ⁴Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER). Institute of Health Carlos III. Spain.

Abstract

Introduction: Long-chain polyunsaturated fatty acid (LCPUFA) can be provided by diet (fatty fish, eggs, viscera and human milk) or synthesised from essential fatty acids linoleic and α -linolenic acids through the microsomal pathway. However, endogenous LCPUFA synthesis is rather low, especially for docosahexaenoic (DHA), and seems insufficient to achieve normal DHA values in individuals devoid of preformed dietary supply. Inborn errors of metabolism (IEMs) are therefore diseases with a special risk for LCPUFA deficient status.

Aim: Our aim was to evaluate LCPUFA status in 132 patients with different IEMs.

Methods: We performed a cross-sectional study of plasma and erythrocyte LCPUFA composition of 63 patients with IEMs treated with protein-restricted diets compared with data from 69 patients with IEMs on protein-unrestricted diets, and 43 own reference values.

Results: Erythrocyte and plasma DHA and arachidonic acid concentrations were significantly decreased in patients treated with protein-restriction compared with those on protein-unrestricted diets and with our reference values ($p < 0.0001$). In the protein-restricted group, 45% of patients showed decreased erythrocyte and plasma DHA values (only 7% and 10%, respectively in the protein-unrestricted group) ($p < 0.0001$). Erythrocyte and plasma DHA values correlated with the natural protein intake in patients on protein-restriction ($r = 0.257$; $p = 0.045$; $r = 0.313$; $p = 0.014$, respectively).

Conclusion: Plasma and erythrocyte DHA concentrations are decreased in patients with IEMs treated with protein restriction. DHA concentration correlates with the patients' protein intake. Supplementation of patients with LCPUFA would have a beneficial influence on their nutritional status.

(Nutr Hosp. 2011;26:128-136)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4927

Key words: Polyunsaturated fatty acids, Docosahexaenoic acid. Inborn errors of metabolism. Protein-restricted diets. LCPUFA.

Correspondence: María Antonia Vilaseca.
Inborn Metabolic Unit.
Hospital Sant Joan de Déu.
Passeig Sant Joan de Déu 2.
08950 Esplugues (Barcelona). Spain.
E-mail: vilaseca@hsjdbcn.org

Recibido: 28-VII-2010.

Aceptado: 2-X-2010.

CONCENTRACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Resumen

Introducción: Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) pueden ser suministrados por la dieta o sintetizados a partir de los ácidos grasos esenciales, linoleico y α -linolénico. La síntesis endógena de LCPUFA es escasa, especialmente la de ácido docosahexaenoico (DHA), e insuficiente para alcanzar los valores normales de DHA en individuos que carecen de un suministro dietético de dichos ácidos preformados. Por ello, los errores innatos del metabolismo (IEM) son enfermedades con riesgo especial de deficiencia de LCPUFAs.

Objetivos: Evaluar el estado de LCPUFA en 132 pacientes con diferentes IEMs.

Métodos: Estudio transversal de LCPUFA en plasma y eritrocitos de 63 pacientes con IEMs tratados con dieta restringida en proteínas comparados con 69 pacientes con IEMs con una dieta libre y 43 valores de referencia.

Resultados: Las concentraciones de DHA y ácido araquidónico en plasma y eritrocitos se hallaron disminuidas en pacientes con restricción proteica comparados con pacientes con dieta libre y valores de referencia ($p < 0,0001$). El 45% de pacientes con restricción proteica mostró un descenso de DHA en plasma y eritrocitos (solo un 7% y un 10%, respectivamente en aquellos con dieta libre) ($p < 0,0001$). Los valores de DHA en eritrocitos y plasma correlacionaron con la ingesta de proteínas naturales en pacientes con restricción proteica ($r = 0,257$; $p = 0,045$; $r = 0,313$; $p = 0,014$, respectivamente).

Conclusión: Las concentraciones de DHA en plasma y eritrocitos se hallaron descendidas en pacientes con IEMs con restricción proteica, correlacionando con la ingesta proteica de los pacientes. La suplementación de dichos pacientes con LCPUFA podría ser beneficiosa para su estado nutricional.

(Nutr Hosp. 2011;26:128-136)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4927

Palabras clave: Ácidos grasos poli-insaturados. Ácido docosahexaenoico. Errores innatos del metabolismo. Dieta restringida en proteínas. LCPUFA.

Abbreviations

LCPUFAs: long-chain polyunsaturated fatty acids.
DHA: docosahexaenoic acid.
IEM: inborn errors of metabolism.
AA: arachidonic acid.
LA: linoleic acid.
ALA: α -linolenic acid.
PKU: Phenylketonuria.
CblC: Cobalamin C variant.
MSUD: Maple Syrup Urine Disease.
NKH: Non-ketotic hyperglycinemia.
HFI: Hereditary fructose intolerance.
EDTA: Etylen diamino tetraacetic acid.
PUFA: Polyunsaturated fatty acid.
SSFA: Total saturated fatty acids.
SMUFA: Total monounsaturated fatty acids.
MA: Mead acid.

Introduction

Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) are essential for normal growth and development.^{1,2} LCPUFAs, arachidonic acid (AA) and especially docosahexaenoic acid (DHA), are fundamental in the structure and function of the central nervous system and the retina.³ LCPUFA can be provided by diet (fatty fish, eggs, viscera and human milk) or synthesised from essential fatty acids [linoleic (LA) and α -linolenic acids (ALA)] through the microsomal pathway. However, endogenous LCPUFA synthesis is rather low, especially for DHA, and seems insufficient to achieve normal DHA values in individuals devoid of preformed dietary supply.⁴ A mitochondrial pathway has also been described for DHA synthesis where carnitine and α -tocopherol-dependent enzymes are involved.⁵ The availability of LCPUFA seems therefore not only to be affected by protein malnutrition⁶ but also by other nutritional factors (carnitine and α -tocopherol deficiency), and even by excess oxygen free radical production involved in some chronic diseases.⁷

Inborn errors of metabolism (IEMs) are therefore diseases with a special risk for LCPUFA-deficient status.⁸ In fact, altered LCPUFA composition has been described in IEMs treated with protein-restricted diets, because the foods with the most available sources of LCPUFAs are also high in protein and eliminated in the diet. Low DHA status has been demonstrated in wide patient samples with phenylketonuria (PKU) from diverse geographical areas.⁹⁻¹⁵ Regarding other IEMs, deficient DHA status has also been described in patients with urea cycle defects, organic acidurias, and amino acid metabolism defects,^{16,17} but not in five clinically stable patients with propionic acidemia,¹⁸ and in some, but not all, patients with fatty acid beta-oxidation defects.^{19,20} Since previous studies included few patients with IEMs, except for those performed in PKU

patients, their conclusions about the need for LCPUFA supplementation are controversial at present. Furthermore, altered LCPUFA status in IEMs has been related to visual and neurological problems in these patients,^{3,6,16,17,20} and DHA supplementation might be necessary, and in fact has been tested in some IEM patients.^{19,21}

Therefore, our aim was to evaluate LCPUFA status in a large group of patients with IEMs treated with protein-restricted diets versus patients with other IEMs treated with protein-unrestricted diets, in order to learn whether LCPUFA supplementation might be advisable.

Subjects and methods

Patients

We performed a cross-sectional study of plasma and erythrocyte LCPUFA phospholipid composition in 132 patients with IEMs, classified into 2 groups:

Group 1: 63 patients with a diagnosis of different IEMs treated with protein-restricted diets (table I). Patients with urea cycle defects (N = 27) included 2 cases with carbamoyl phosphate synthetase deficiency, 12 with ornithine transcarbamylase deficiency, 7 with arginin-succinate synthase deficiency, 3 with argininsuccinate lyase deficiency, 1 with hyperornithinemia, hyperammonemia and homocitrullinuria syndrome and 2 with lysinuria with protein intolerance. The homocystinuria patients (N = 15) included 6 cases with cystathionine b-synthase deficiency, and 9 with combined homocystinuria and methylmalonic aciduria (CblC variant). The organic aciduria group (N = 12) was composed of 4 patients with propionic aciduria, 7 with glutaric aciduria and one with isolated methylmalonic aciduria. In addition, 5 patients with maple syrup urine disease (MSUD), 2 with tyrosinemia type-1, and 2 with non-ketotic hyperglycinemia (NKH) are included in group 1 (table I).

Group 2: 69 patients with IEMs on a protein-unrestricted diet. Seventeen patients were treated with carbohydrate restriction (14 patients with galactosemia and 3 with hereditary fructose intolerance), 9 patients with beta-oxidation defects were treated with dietary fat restriction, and 43 patients with other IEMs were treated without special diets (8 patients with mitochondrial diseases, 24 patients with lysosomal diseases and a miscellaneous group of 11 patients (2 with glycogen phosphorylase deficiency, 2 with phosphomannomutase deficiency, 4 with nephropathic cystinosis, 2 with 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency and one with creatine transporter deficiency).

Characteristics of these patients are summarised in table I. All patients were diagnosed at the biochemical and genetic level. Patients were treated according to classical guidelines,²² and were periodically controlled in our hospital. Only patients with good clinical control and no metabolic decompensation were recruited for

Table I
Characteristics of the groups of patients included in the study. Results expressed as mean ± SD

Patient group	Number	Age (years)	Natural protein (g/kg per day)	Energy intake (kcal/day)	Fat intake (g/day)
<i>Protein-restricted diet</i>	63	10.4 ± 9.1	0.94 ± 0.54	1,730 ± 597	68.0 ± 35.1
Urea cycle disorders	27	11.3 ± 8.3	0.91 ± 0.52	1,478 ± 553	60.2 ± 28.8
Homocystinuria	15	13.5 ± 6.4	1.13 ± 0.58	1,951 ± 817	79.7 ± 37.8
Organic acidurias	12	6.5 ± 6.4	0.93 ± 0.54	1,618 ± 393	56.6 ± 19.9
MSUD	5	6.0 ± 5.9	0.88 ± 0.37	1,510 ± 210	50.2 ± 23.9
Tyrosinemia-I	2	5.0 ± 1.4	0.95 ± 0.57	1,698 ± 141	59.0 ± 12.5
NKH	2	14.0 ± 2.1	0.81 ± 0.27	1,607 ± 150	53.6 ± 15.1
<i>Protein-unrestricted diet</i>	69	11.3 ± 8.3	1.33 ± 0.54	1,807 ± 390	76.1 ± 31.8

MSUD: Maple Syrup Urine Disease; NKH: Non-ketotic hyperglycemia.

the study. Exclusion criteria were treatment with formula supplemented with PUFA.

All children or their guardians signed an informed consent agreement in accordance with the Helsinki Declaration. Our hospital ethics committee approved the study.

Reference values for PUFAs were established in 43 apparently normal children (determined by history and analytical data) who came to our laboratory for analytical control of minor surgical interventions. These children were on a normal diet for their age. Exclusion criteria were the presence of acute or chronic disease, pharmacological treatments, and special diets. No significant differences had previously been observed for PUFA values in relation to age and sex in normal individuals, so that the two groups of patients were compared with these reference values.

Methods

Nutritional examination

In patients under free diet, natural protein intake was in accordance with WHO recommendations for age and gender.²³ For IEM patients under protein-restricted diet, natural protein daily intake was allowed according to individual tolerance. A three-day food record was used for natural protein, fat, and energy, and the different nutritional parameters were calculated with the DietSouce 2.0® Sanutrin Program (Novartis Consumer Health).

Biochemical methods

Sample preparation: After an overnight fast, blood samples were collected in gel and EDTA-tubes for analytical control and PUFA analysis. Blood in EDTA-tubes was immediately centrifuged and separated into

plasma and erythrocytes for PUFA analysis. The buffy coat was discarded and erythrocytes were washed twice with serum saline containing 5 g/L pyrogallol and 1 mmol/L EDTA, to prevent oxidation. The erythrocyte pellets were suspended to a hematocrit of about 50%. Erythrocytes and plasma were frozen at -40°C until the assay was performed in the hospital laboratory, a maximum of two weeks after sample collection.

Nutritional control: Serum total and free carnitine were analysed by a spectrometric procedure adapted to the Cobas MIRA Plus Analyser.²⁴ Serum α -tocopherol was analysed by HPLC with UV detection as previously described.²⁵

LCPUFA analysis: Plasma and erythrocyte total fatty acids were derivatized to fatty acid methyl esters in accordance with Lepage et al.²⁶ using tridecanoic acid as internal standard. The fatty acid methyl esters were analysed by gas chromatography with flame ionisation detection (Agilent Technologies GC 6890 N). Data were expressed as weight percentage of total fatty acids.

The fatty acids measured were grouped into saturated fatty acids (Σ SFA): (14:0, 16:0, 18:0, 22:0 and 24:0), monounsaturated fatty acids (Σ MUFA): (14:1n-5, 16:1n-7, 18:1n-9, 24:1n-9), total n-6 PUFA (Σ n-6): [18:2n-6 (LA: linoleic acid), 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6 (AA), 22:4n-6, 22:5n-6], and total n-3 PUFA (Σ n-3): [(18:3n-3 (ALA: α -linolenic acid), 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3 (DHA)]. We measured 20:3n-9 (MA: mead acid) as a functional parameter of biochemical essential fatty acid deficiency. 20:4n-6/22:6n-3 (AA/DHA) and 22:5n-6/22:6n-3 ratios were calculated as biochemical markers of n-3 PUFA deficiency and (n-6)/(n-3) disbalance parameter, respectively.^{15,27}

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS package, version 17.0. The Kruskal-Wallis test was

applied to all variables among the different groups of patients previously described. Since no significant differences were observed, patients were classified into two main groups (with protein-restricted diet and protein-unrestricted diet) for further comparisons. When variables showed a Gaussian distribution (Kolmogorov-Smirnov test) and variances were homogeneous (Levene test), the ANOVA test with Bonferroni correction was used to compare the LCPUFA among patients treated and not treated with protein restriction and reference values. For skewed distributions (LA, and ALA in plasma, AA and DHA in plasma and erythrocytes, MA/20: 3n-9, 20: 4n-6/22: 6n-3, 22: 5n-6/22: 6n-3) the Kruskal-Wallis test was applied for comparisons. The Chi-square test was used to compare the proportion of patients with decreased DHA and AA concentrations in plasma and erythrocytes. The Spearman test was used to determine the correlations between the natural protein intake and DHA in plasma and erythrocytes of patients treated with protein-restricted diets. Statistical significance was accepted at $P < 0.05$.

Results

Clinical data and intake of the patients with IEM

The clinical data and natural protein, energy and fat intake of the patients are listed in table I. No significant differences were observed in natural protein intake among the different inborn errors of metabolism treated with protein restriction.

Plasma and erythrocyte phospholipids and other biochemical data of the patients with IEM with protein-restricted and protein-unrestricted diets

Plasma and erythrocyte fatty acid composition and markers of biochemical LCPUFA deficiency from the different IEM patients with natural protein-restricted diet, and protein-unrestricted diet, are summarised in tables II and III, respectively. Plasma and erythrocyte fatty acid composition and markers of biochemical LCPUFA deficiency from these two groups of IEM patients and our reference values are summarised in table IV. Plasma and erythrocyte DHA, AA, and LA, as well as (n-6)/(n-3) ratio and markers of LCPUFA deficiency, showed significant differences in patients treated with natural protein-restriction when compared with those on protein-unrestricted diets and with our reference values (table IV, fig. 1). In the protein-restricted group, 45% of patients showed decreased (below the reference range) erythrocyte and plasma DHA values (only 7% and 10%, respectively in the protein-unrestricted group) [Chi square test, $\chi = 44.98$ (erythrocytes) and $\chi = 39.9$ (plasma) $p < 0.0001$]. Only

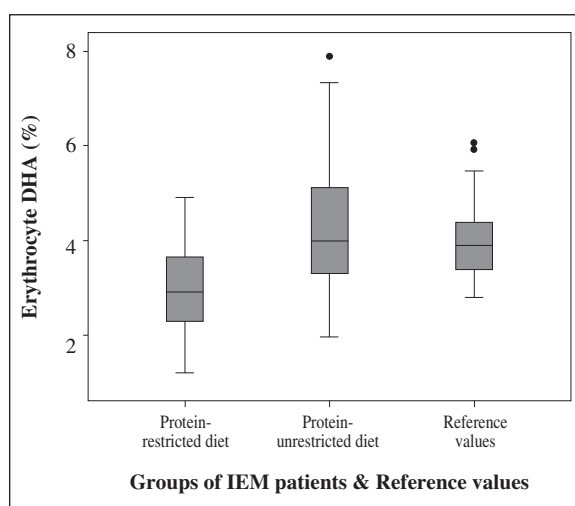


Fig. 1.—Erythrocyte DHA in the IEM patients on protein restriction compared with those on protein-unrestricted diet and with our reference values.

12% and 28% of group 1 patients showed decreased erythrocyte and plasma AA values, compared to 14% and 20% respectively for group 2 (Chi square test: $\chi = 14.13$; $p = 0.007$ only for plasma).

Concerning correlation studies, DHA values positively correlated with the natural protein intake in the patients treated with protein-restricted diets (Spearman test, DHA in erythrocytes: $r = 0.257$; $p = 0.045$; DHA in plasma: $r = 0.313$; $p = 0.014$).

Serum-free carnitine and α -tocopherol concentrations were not significantly different among the three studied groups, while total carnitine levels were significantly higher in patients treated with protein-restricted diets than in the other two groups ($p = 0.012$) (data not shown).

Discussion

LCPUFA composition has been extensively reported in PKU patients but there are few data regarding other IEM,¹⁶⁻²⁰ probably due to the difficulty of gathering a large number of patients with each disease. In our Metabolic Unit, we included the LCPUFA composition measurement in the periodic control of patients with IEM so as to optimize their nutritional management.²⁸ Owing to the complexity of interpretation of the multiple results obtained when considering the diseases individually, we decided to arrange them into two main groups, according to the treatment strategy (no significant differences were observed among the fatty acid composition of the different diseases included in each group).

The LCPUFA study was performed in plasma and erythrocytes since the latter yields more information about long-term PUFA status and is related to brain fatty acid composition.^{18,27} Moreover, erythrocyte fatty acids are less influenced by fasting and appear to be

Table II
Composition of plasma (p) and erythrocyte (e) fatty acids [% of total fatty acids expressed as median (range)]
in patients with different IEMs treated with protein-restricted diets

Fatty acid	Urea cycle def.	Homocystinurias	Organic acidurias	MSUD	Tyrosinemia Type-I	NKH
Number	27	15	12	5	2	2
SSFA (e)	366 (162-950)	362 (266-1172)	335 (183-784)	321 (188-426)	361-293	304-383
SMUFA (e)	140 ± (66-245)	149 (67-212)	140 (94-281)	161 (86-187)	149-117	131-146
LA 18:2n-6 (p)	31.0 (18.9-40.3)	28.9 (19.2-42.9)	24.9 (18.1-34.5)	28.5 (14.1-38.2)	30.2-19.4	25.2-28.5
LA 18:2n-6 (e)	10.7 (5.9-14.5)	9.2 (5.1-11.8)	8.8 (5.6-15.7)	9.8 (8.8-11.3)	9.5-7.8	8.4-11.0
ALA18:3n-3 (p)	0.28 (0.14-0.97)	0.28 (0.16-0.53)	0.39 (0.11 ± 0.31)	0.33 (0.01-0.50)	0.26-0.51	0.17-0.33
ALA18:3n-3 (e)	0.06 (0.01 ± 0.44)	0.06 (0.1-0.38)	0.07 (0.03-0.40)	0.05 (0.01-0.08)	0.04- 0.03	0.11-0.12
AA 18:3n-3 (p)	6.2 (4.1-10.4)	6.9 (4.8-9.2)	5.8 (3.6-9.1)	5.4 (4.3-5.6)	6.9-7.1	8.8-4.4
AA 18:3n-3 (e)	13.8 (8.8-15.8)	14.6 (7.4-15.9)	14.0 (9.3-17.5)	12.5 (11.2-14.6)	14.8-17.1	16.8-15.1
DHA22:6n-3(p)	1.2 (0.6-2.3)	1.4 (0.7-3.0)	1.2 (0.5-1.8)	0.9 (0.6-1.9)	1.01-1.02	1.2- 0.8
DHA22:6n-3(e)	2.7 (1.5-4.8)	2.9 (1.5-4.9)	3.15 (1.2-4.5)	2.3 (1.4-4.5)	2.6-2.8	2.8-2.9
20:3n-9(e) ^(a)	0.04 (0.01 ± 0.156)	0.05 (0.04-0.15)	0.09 (0.01-0.19)	0.02 (0.01-0.05)	0.0-0.07	0.1-0.1
Σ total FA (e)	865 (570-1,160)	908 (590-1,226)	824 (492-1,156)	694 (472-916)	806-644	692-902
Σ n-6/S n-3 (e)	6.04 (3.8-8.59)	5.14 (3.08-9.01)	5.10 (4.06-8.10)	7.1 (4.5-9.1)	6.3-6.7	6.2- 6.5
20:4n-6/22:6n-3 ^(b)	5.05 (2.54-7.75)	4.62 (2.19-9.26)	4.63 (3.15-11.60)	5.43 (2.5-10.5)	5.59-6.19	5.95-5.13
22:5n-6/22:6n-3 ^(c)	0.26 (0.16-2.57)	0.41 (0.11-1.70)	0.32 (0.15-0.66)	0.33 (0.21-0.82)	0.38-0.56	0.38-0.45

IEM: Inborn errors of metabolism.

MSUD: Maple Syrup Urine Disease; NKH: Non-ketotic hyperglycinemia.

FA: Fatty acids. **Bold**, fatty acids of main interest.

SSFA: Total saturated fatty acids: 14:0, 16:0, 18:0, 22:0, 24:0.

SMUFA: Total monounsaturated fatty acids: 14:1n-5, 16:1n-7, 18:1n-9, 24:1n-9.

LA: Linoleic acid; ALA: α-Linolenic acid; AA: Arachidonic acid; DHA: docosahexaenoic acid; MA (mead acid: 20:3n-9).

Σ n-6 FA: 18:2n-6, 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6, 22:4n-6, 22:5n-6.

Σ n-3 FA: 18:3n-3, 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3.

Σ total FA : S n-6 FA + S n-3 FA.

^(a)MA: 20:3n-9 (marker of essential fatty acid deficiency).

^(b)AA/DHA (marker of n-3 deficiency): 20:4n-6/22:6n-3.

^(c)DHA deficiency index [n-6]/(n-3) imbalance parameter] 22:5n-6/22:6n-3.

Kruskal-Wallis test: no significant differences among the different IEM patient values.

more valuable for assessing nutritional status.²⁰

Regarding the results of the present study, we found decreased concentrations, especially of DHA, in plasma and erythrocytes of patients on protein-restricted diets compared with patients on protein-unrestricted diets and with reference values. These results are in accordance with those of some authors,^{16,17} but not of others.^{18,21} However, the greater number of

patients included in our study lends support to the hypothesis that impaired DHA status is a common situation among patients with IEM under dietary treatment.

It is interesting to note the differences between our present data and those from a previous study performed by our unit in PKU patients.¹⁵ Although both groups of diseases are treated with natural protein-restricted

Table III
Composition of plasma (p) and erythrocyte (e) fatty acids [% of total fatty acids expressed as median (range)] in patients with different IEMs on protein-unrestricted diets

Fatty acid	Galactosemia	HFI	β -oxidat. acidurias	Mitochon. diseases	Lysosomal diseases	Various
Patient number	14	3	9	8	24	11
Σ SFA (e)	372 (148-618)	338 (278-343)	431 (247-596)	323 (112-439)	375 (190-789)	328 (206-421)
Σ MUFA (e)	152 (32-227)	122 (65-139)	132 (46-232)	128 (86-194)	127 (52-229)	104 (82-176)
LA 18:2n-6 (p)	32.1 (26.1-40.7)	28.5 (21.9-32.8)	27.2 (16.5-36.3)	26.6 (15.1-33.5)	30.00 (20.0-38.9)	30.2 (24.8-43.4)
LA 18:2n-6 (e)	10.2 (8.5-13.6)	9.1 (6.4-10.2)	8.2 (5.8-10.9)	7.7 (6.5-11-8)	9.5 (6.2-13.4)	9.1 (6.8-12.8)
ALA18:3n-3 (p)	0.24 (0.01-0.53)	0.21 (0.01-0.31)	0.33 (0.01-0.69)	0.31 (0.08 \pm 0.74)	0.27 (0.01-0.57)	0.23 (0.01-0.53)
ALA18:3n-3 (e)	0.05 (0.01-0.13)	0.03 (0.01-0.06)	0.04 (0.01-0.09)	0.04 (0.01-0.13)	0.04 (0.01-0.16)	0.03 (0.01-0.13)
AA 18:3n-3 (p)	6.1 (5.0-10.3)	6.6 (6.1-9.7)	7.2 (5.2-8.9)	8.0 (4.1-11.6)	6.6 (4.4-10.2)	6.8 (5.5-13.6)
AA 18:3n-3 (e)	13.9 (10.7-17.0)	14.0 (13.3-17.7)	15.1 (12.2-17.6)	14.6 (10.1-16.6)	13.5 (10.7-16.8)	14.1 (11.8-17.3)
DHA22:6n-3(p)	1.8 (1.4-4.0)	1.6 (1.5-3.0)	1.6 (1.0-3.9)	1.7 (1.1-4.2)	1.7 (0.9-5.6)	1.5 (0.8-2.8)
DHA22:6n-3(e)	4.3 (2.9-6.8)	4.4 (3.5-4.9)	3.7 (2.3-7.3)	4.0 (2.6-5.3)	4.9 (2.6-7.9)	3.1 (1.9-4.8)
20:3n-9(e) ^(a)	0.03 (0.001 \pm 0.07)	0.05 (0.01-0.08)	0.04 (0.01-0.15)	0.03 (0.01-0.12)	0.04 (0.01-0.16)	0.06 (0.01-0.13)
Σ total FA (e)	830 (562- 1,098)	694 (611-777)	837 (570-1,104)	665 (418-914)	839 (610-1,068)	680 (512-848)
Σ n-6/S n-3 (e)	4.38 (1.80-6.21)	4.01 (2.96-5.06)	4.59 (2.68-7.12)	4.90 (2.90-6.10)	3.77 (1.85-7.00)	5.60 (3.37-7.06)
20:4n-6/22:6n-3 ^(b)	3.15 (1.76- 5.10)	3.61 (2.98-3.94)	3.58 (2.40-6.46)	3.95 (2.20-5.40)	2.65 (1.67-5.99)	4.62 (2.79-7.94)
22:5n-6/22:6n-3 ^(c)	0.18 (0.09-1.75)	0.13 (0.11-0.20)	0.23 (0.12-0.52)	0.21 (0.06-0.31)	0.25 (0.04-2.36)	0.19 (0.13-0.76)

IEM: Inborn errors of metabolism

HFI: Hereditary fructose intolerance; β -oxidat. defects: b-oxidation defects; Mitochon.

Diseases: Mitochondrial diseases.

FA: Fatty acids. **Bold**, fatty acids of main interest.

Σ SFA: Total saturated fatty acids: 14:0, 16:0, 18:0, 22:0, 24:0.

Σ MUFA: Total monounsaturated fatty acids: 14:1n-5, 16:1n-7, 18:1n-9, 24:1n-9.

LA: Linoleic acid; ALA: a-Linolenic acid; AA: Arachidonic acid; DHA: docosahexaenoic acid; MA (mead acid: 20:3n-9).

Σ n-6 FA: 18:2n-6, 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6, 22:4n-6, 22:5n-6.

Σ n-3 FA: 18:3n-3, 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3.

Σ total FA : S n-6 FA + S n-3 FA.

^(a)MA: 20:3n-9 (marker of essential fatty acid deficiency).

^(b)AA/DHA (marker of n-3 deficiency): 20:4n-6/22:6n-3.

^(c)DHA deficiency index [n-6]/(n-3) imbalance parameter] 22:5n-6/22:6n-3.

Kruskal-Wallis test: no significant differences among the different IEM patient values.

diets, in PKU patients we only found low values of DHA in plasma (0.94 ± 0.35) and erythrocytes ($2.13 \pm 0.72\%$), and altered markers of DHA status. However, in the present study the DHA status was not so greatly decreased [1.27 ± 0.51 and 2.96 ± 0.95] in plasma and erythrocytes, respectively], yet low concentration of AA was also observed in comparison with the reference values. Since both groups of patients (PKU and

other IEMs) were treated by the same nutrition team, possible explanations for the lower DHA concentration in PKU patients include the more homogeneous composition of this group, the lower protein tolerance (and thus, lower natural protein intake), and the better compliance of PKU patients easily controlled through blood phenylalanine-level monitoring. In fact, a limitation of our study is the heterogeneity of the patient

Table IV
Composition of plasma (p) and erythrocyte (e) fatty acids [% of total fatty acids expressed as median (range)] in the groups of IEM patients with protein restriction and protein-unrestricted diets compared with our reference values

Fatty acid (%)	Protein restriction	Protein unrestricted diets	Reference values	Significance ANOVA (B)* (K-W test)**
Patient number	63	69	43	
ΣSFA (e)	360 (162-1,172)	361 (112-789)	307 (134-767)	P = 0.017*
ΣMUFA (e)	143 (66-281)	129 (32-232)	116 (58-654)	NS*
LA 18:2n-6 (p)	29.3 (14.1-42.9)	30.2 (15.1-43.4)	31.5 (24.4-40.2)	P = 0.016**
LA 18:2n-6 (e)	9.44 (5.09-15.70)	9.23 (5.85-13.63)	10.3 (7.7-27.8)	P = 0.023*
ALA 18:3n-3 (p)	0.29 (0.11-0.97)	0.27 (0.01-0.74)	0.26 (0.12-0.53)	NS**
ALA 18:3n-3 (e)	0.06 (0.01-0.44)	0.04 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.07)	NS*
AA 18:3n-3 (p)	6.0 (3.6 ± 10.4)	7.0 (4.1 ± 13.6)	7.5 (5.5 -9.9)	P < 0.0001**
AA 18:3n-3 (e)	14.0 (7.4-17.5)	14.0 (10.1-17.7)	14.6 (12.3-17.1)	P = 0.034**
DHA 22:6n-3(p)	1.20 (0.49- 3.01)	1.69 (0.85-5.58)	1.7 (1.1 -3.2)	P < 0.0001**
DHA 22:6n-3(e)	2.90 (1.20-4.91)	3.96 (1.95-7.90)	3.96 (2.79-6.07)	P < 0.0001**
MA:20:3n-9(e) ^(a)	0.047 (0.01-0.191)	0.043 (0.01-0.162)	0.033 (0.02-0.131)	NS**
Σ total FA (e)	848 (472-1,226)	780 (418-1,104)	711 (396-1,026)	P = 0.046*
Σ n-6/S n-3 (e)	5.66 (3.09-9.09)	4.59 (1.80-7.12)	4.78 (3.21-6.86)	P < 0.0001**
20:4n-6/22:6n-3^(b)	4.97 (2.19-11.60)	3.58 (1.67-7.94)	3.69 (2.35-5.33)	P < 0.0001**
22:5n-6/22:6n-3^(c)	0.31 (0.11-2.57)	0.20 (0.04-2.36)	0.19 (0.09-0.31)	P < 0.0001**

Bold, fatty acids and ratios of main interest.

*ANOVA with Bonferroni correction; ** Kruskal-Wallis test.

FA: Fatty acids. **Bold**, fatty acids of main interest.

ΣSFA: Total saturated fatty acids: 14:0, 16:0, 18:0, 22:0, 24:0.

ΣMUFA: Total monounsaturated fatty acids: 14:1n-5, 16:1n-7, 18:1n-9, 24:1n-9.

LA: Linoleic acid; ALA: α-Linolenic acid; AA: Arachidonic acid; DHA: docosahexaenoic acid; MA (mead acid: 20:3n-9).

Σ n-6 FA: 18:2n-6, 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6, 22:4n-6, 22:5n-6.

Σ n-3 FA: 18:3n-3, 20:5n-3, 22:5n-3, 22:6n-3.

Σ total FA : S n-6 FA + S n-3 FA.

^(a)MA: 20:3n-9 (marker of essential fatty acid deficiency).

^(b)AA/DHA (marker of n-3 deficiency): 20:4n-6/22:6n-3.

^(c)DHA deficiency index [n-6]/(n-3) imbalance parameter] 22:5n-6/22:6n-3.

groups, which could lead to a bias in the interpretation of the results. However, achieving homogeneous groups of patients (according to disease, age, and gender) is very difficult when dealing with IEMs, except for PKU.

The moderately decreased AA concentration revealed in the present study was also observed by Sanjurjo et al.¹⁶ in patients with urea cycle defects and methyl-

malonic aciduria, although only in plasma. These authors attributed the decreased concentration of AA to the effect of high linoleic acid (essential n-6 precursor) intake of these patients, who also showed increased concentration in plasma and erythrocytes. Elevated LA intake would constitute an effective impairment of compensatory DHA synthesis from α-linolenic acid, the n-3 precursor.¹⁷ This is not the case in our patients,

in whom LA concentration was slightly decreased in comparison with our reference values.

Low DHA status has also been attributed to impaired DHA mitochondrial synthesis, which might be affected by low serum carnitine and α -tocopherol.⁷ This is not the case with our patients, many of them supplemented with both cofactors, either through the special formula (α -tocopherol) or as therapy (carnitine in urea cycle defects, organic acidurias, mitochondrial diseases, and some β -oxidation defects).

Dietary intake of natural proteins correlated with DHA in erythrocytes and in plasma in our study. This is an interesting observation because it reinforces the hypothesis that the most important determinant of DHA status is the preformed LCPUFA intake through protein-rich foods (fish, meat, eggs, nuts, liver and milk products).¹⁶

Supplementation of PKU patients with decreased DHA concentrations has been carried out in the first year of life,²⁹ and in childhood.³⁰ DHA supplementation normalised plasma and erythrocyte DHA levels, while supplementation with essential fatty acids (LA and ALA) only increased DHA values by 19%.³¹ Beneficial effects of DHA supplementation were reported not only in visual function²⁹ but also in fine motor skills.^{32,33} Further studies are necessary to evaluate the effect of supplementation in other IEMs with protein-restricted diets. However, the heterogeneity of the sample composition (age, disease, clinical symptom) makes it difficult to conclude that there is a clinical improvement. Larger randomized multicenter studies performed in PKU children would help to evaluate the appropriate composition and dosage of LCPUFA supplementation and to document safety.³³

In conclusion, DHA concentration is decreased in patients with IEMs treated with natural protein restriction, and thus, with low LCPUFA intake. Moreover, plasma and erythrocyte DHA composition is related to the patients' natural protein intake. Supplementation of patients with LCPUFA normalises decreased DHA concentrations and might have a beneficial influence on the nutritional status and, probably, the neurological outcome of these patients.

Acknowledgements

We greatly appreciate the collaboration of the patients and their families in the study. Thanks are due to Aroa Fernandez, Rosa M^a Puig and Montserrat Quintana for their skillful technical assistance. The CIBERER is an initiative of the ISCIII. R.A. is supported by the Programa de Intensificación de Actividad Investigadora of FIS.

References

1. Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991; 30: 39-103.
2. Sellmayer A, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants- physiological and pathophysiological aspects and open questions. *Lipids* 1999; 34: 199-205.
3. Neuringer M, Anderson GJ, Connor WE. The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu Rev Nutr* 1988; 8: 517-41.
4. Rosell NS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, Sanders TA, Allen NE, Key TJ. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 327-34.
5. Infante JP, Huszagh VA. Impaired arachidonic (20: 4n-6) and docosahexaenoic (22: 6n-3) acid synthesis by phenylalanine metabolites as etiological factors in the neuropathology of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 185-98.
6. Decsi T, Molnár D, Koletzko B. The effect of under- and over-nutrition on essential fatty acid metabolism in childhood. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 541-8.
7. Infante JP, Huszagh VA. Secondary carnitine deficiency and impaired docosahexaenoic (22: 6n-3) acid synthesis: a common denominator in the pathophysiology of diseases of oxidative phosphorylation and beta-oxidation. *FEBS Lett* 2000; 468: 1-5.
8. Giovannini M, Biasucci G, Agostoni C, Luotti D, Riva E. Lipid status and fatty acid metabolism in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 265-72.
9. Galli G, Agostoni C, Mosconi C, Riva E, Salari PC, Giovannini M. Reduced plasma C-20 and C-22 polyunsaturated fatty acids in children with phenylketonuria during dietary intervention. *J Pediatr* 1991; 119: 562-7.
10. Pöge AP, Bäumann K, Müller E, Leichsenring M, Schmidt H, Bremer HJ. Long chain polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of children with phenylketonuria after controlled linoleic acid intake. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 373-381.
11. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodriguez Soriano J, Vilaseca MA, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17: 704-709.
12. Agostoni C, Riva E, Biasucci G, et al. The effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and fatty acids of treated phenylketonuric children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 401-404.
13. Moseley K, Koch R, Moser AB. Lipid status and long-chain polyunsaturated fatty acid concentrations in adults and adolescents with phenylketonuria on phenylalanine-restricted diet. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 56-64.
14. Koletzko B, Sauerwald T, Demmelair H, et al. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria: a randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 326-32.
15. Vilaseca MA, Lambruschini N, Gómez-López L, Gutiérrez A, Moreno J, Tondo M, Artuch R, Campistol J. Long-chain polyunsaturated fatty acid status in phenylketonuric patients treated with tetrahydrobiopterin. *Clin Biochem* 2010; 43: 411-15.
16. Sanjurjo P, Ruiz JJ, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 783-9.
17. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ et al. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 159-65.
18. Decsi T, Sperl W, Koletzko B. Essential fatty acids in clinically stable children with propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 778-82.
19. Harding CO, Gillingham MB, Van Calcar SC, Wolff JA, Verhoeve JN, Mills MD. Docosahexaenoic acid and retinal function in children with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 276-80.
20. Lund AM, Dixon MA, Vreken P, Leonard JV, Morris AA. Plasma and erythrocyte fatty acid concentrations in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 410-2.
21. Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P, Elorz J, Prieto JA, Pérez C, Andrade F, Rodríguez-Soriano J. Effect of docosahexaenoic

- acid administration on plasma lipid profile and metabolic parameters of children with methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 58-63.
22. Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases. Nenad Blau, Georg F. Hoffmann, James Leonard, Joe T. R. Clarke (Eds.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.
 23. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation (WHO Technical Report Series; no. 935). Protein and amino acid requirements in human nutrition. [monograph on the Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007 [cited 2009 Aug 23]. Available at: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_935_eng.pdf
 24. Artuch R, Quintana M, Moyano D, Moreno J, Puig R, Vilaseca MA. Determinación de carnitina en plasma por un procedimiento espectrométrico. Valores de referencia para una población pediátrica. *Química Clínica* 1997; 16: 397-400.
 25. Moyano D, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Tocopherol in inborn errors of intermediary metabolism. *Clin Chim Acta* 1997; 263: 147-155.
 26. Lepage G, Levy E, Ronco N, Smith L, Galéano N, Roy CC. Direct transesterification of plasma fatty acids for the diagnosis of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis. *J Lipid Res* 1989; 30: 1483-90.
 27. Fokkema MR, Smit EN, Martini IA, Woltil HA, Boersma ER, Muskiet FA. Assessment of essential fatty acid and omega3-fatty acid status by measurement of erythrocyte 20:3omega9 (Mead acid), 22:5 omega6/20:4 omega 6 and 22:5omega 6/22:6omega 3. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 345-56.
 28. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 145-52.
 29. Agostoni C, Harvie A, McCulloch DL, Demellweek C, Cockburn F, Giovannini M, Murray G, Harkness RA, Riva E. A randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 207-12.
 30. Beblo S, Reinhardt H, Muntau AC, Mueller-Felber W, Roscher AA, Koletzko B. Fish oil supplementation improves visual evoked potentials in children with phenylketonuria. *Neurology* 2001; 57: 1488-91.
 31. Cleary MA, Feillet F, White FJ, Vidailhet M, Macdonald A, Grimsley A, Maurin N, de Baulny HO, Rutherford PJ. Randomised controlled trial of essential fatty acid supplementation in phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 915-20.
 32. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr* 2007; 150: 479-84.
 33. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Müller-Felber W, Hanebutt FL. Does dietary DHA improve neural function in children? Observations in phenylketonuria. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 159-64.

Original

Consumo de aceite de oliva e incidencia de diabetes mellitus en la cohorte española seguimiento Universidad de Navarra (SUN)

A. Marí-Sanchis¹, J. J. Beunza², M. Bes-Rastrollo², E. Toledo², F. J. Basterra Gortariz^{2,3}, M. Serrano-Martínez² y M. A. Martínez-González²

¹Sección de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital de Navarra. Pamplona. España. ²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

Resumen

Introducción: Se conoce el beneficio de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular y sobre el metabolismo hidrocarbonado. No está claro sin embargo, el papel particular del aceite de oliva sobre la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo: Evaluar el efecto específico del consumo de aceite de oliva sobre el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en la cohorte española Seguimiento Universidad de Navarra.

Métodos: Un total de 10.491 participantes seguidos durante una media de 5,7 años fueron incluidos en el análisis. La valoración dietética inicial se realizó mediante un cuestionario previamente validado y con un total de 136 ítems. El evento de interés fueron los nuevos casos de diabetes incidente diagnosticados a los participantes durante el seguimiento mediante evaluaciones repetidas cada dos años. Se estimaron los riesgos relativos (odds ratios) de diabetes asociados a cada nivel de consumo de aceite de oliva (quintiles) mediante modelos de regresión logística para ajustar por posibles factores de confusión.

Resultados: La edad media fue de 38,9 + 11,4 años, con un índice de masa corporal de 23,8 + 3,4 kg/m². Se detectaron durante el seguimiento 42 nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2. No hubo relación estadísticamente significativa entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo de diabetes. La odds ratio ajustada para el quintil superior (vs. el inferior) fue de 1,11 (IC 95% 0,45-2,78) (p de tendencia = 0,32).

Conclusiones: No hemos encontrado asociación entre el consumo de aceite de oliva y la incidencia de diabetes tipo 2 en esta cohorte. La ausencia de asociación encontrada se podría atribuir a los pocos casos incidentes en una población sana y con pocos factores de riesgo. Probablemente sea necesario un seguimiento más prolongado de una cohorte Mediterránea con mayor riesgo basal para poder evaluar esta asociación.

(Nutr Hosp. 2011;26:137-143)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4943

Palabras clave: Dieta mediterránea. Aceite de oliva. Diabetes mellitus. Ácidos grasos monoinsaturados.

Correspondencia: A. Marí-Sanchis.
Hospital de Navarra.
Camino Viejo de Cizur, 23.
31190 Navarra. España.
E-mail: amarisanchis@g.mail.com

Recibido: 12-VIII-2010.
Aceptado: 30-IX-2010.

OLIVE OIL CONSUMPTION AND INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS, IN THE SPANISH SUN COHORT

Abstract

Introduction: The beneficial effects of the overall Mediterranean dietary pattern on cardiovascular risk factors and on carbohydrate metabolism are well known; however, it is unclear whether the consumption of olive oil in particular is able to reduce the incidence of type 2 diabetes.

Objective: To evaluate the specific effect of olive oil consumption on the risk of developing type 2 diabetes mellitus in a large Spanish cohort (the SUN Project).

Methods: We followed up 10,491 participants for a median of 5,7 years. Habitual diet was assessed at baseline with a semi-quantitative 136-item food-frequency questionnaire previously validated in Spain. The outcome of interest was incident type 2 diabetes diagnosed by a physician and confirmed by review of a medical report. The multivariate-adjusted odds ratios for incident type 2 diabetes for each of the 4 upper quintiles of olive oil consumption using the lowest quintile as the reference were assessed using logistic regression models.

Results: At baseline mean age was 38,9 + 11,38 year with a BMI of 23,8 + 3,41 kg/m². Forty two new cases of diabetes mellitus were diagnosed during follow-up. The adjusted odds ratio for the highest vs. the lowest quintile of consumption of olive oil was 1.11 (95% CI: 0.45-2.78; p for trend = 0.32).

Conclusions: We found no association between olive oil consumption and the incidence of type 2 diabetes. The lack of association could be attributed to the small number of observed incident cases of diabetes. Further studies in Mediterranean countries with a longer follow-up and a higher baseline risk are needed to evaluate this association.

(Nutr Hosp. 2011;26:137-143)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4943

Key words: Mediterranean diet. Olive oil. Diabetes mellitus. Monounsaturated fatty acids.

Abreviaturas

AGM: Ácidos grasos monoinsaturados.
AGS: Ácidos grasos saturados.
ADC: Área debajo de la curva.
DM: Diabetes mellitus.
GLP-1: Péptido-1 similar al glucagón.
HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
HC: Hidratos de carbono.
IC: Intervalo de confianza.
IMC: Índice de masa corporal.
MET: Equivalente metabólico.
OR: Odds ratio.
RR: Riesgo relativo.
SUN: Seguimiento Universidad de Navarra.

Introducción

La dieta mediterránea se define como el patrón alimentario caracterizado por ingesta de aceite de oliva como principal fuente de grasa, un alto cociente entre grasas monoinsaturadas/saturadas, elevado consumo de frutas, verduras, legumbres y cereales no refinados, bajo consumo de carnes y lácteos, consumo de fruta como postre principal, ingesta moderada de vino en las comidas y consumo moderado de pescado¹. La dieta mediterránea mejora los factores de riesgo cardiovascular², como son la presión arterial, el perfil lipídico, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y el estado trombogénico³. Además, es conocido el efecto beneficioso de esta dieta en el metabolismo hidrocarbonado tanto en sujetos normales como en sujetos con diabetes mellitus (DM) tipo 2⁴. De hecho, análisis previos de la cohorte SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) demostraron una reducción de la incidencia de DM tipo 2 en aquellos sujetos sanos con mayor adherencia a este patrón global de dieta⁵. También se ha demostrado la protección de la dieta mediterránea frente a la incidencia de diabetes en una cohorte de supervivientes de infarto de miocardio⁶.

El aceite de oliva es la principal fuente de ácidos grasos monoinsaturados (AGM) en la dieta mediterránea con un 55-85% constituido por ácido oleico⁷. Y el ácido oleico contenido en el aceite de oliva suele representar el 60-80% de toda la ingesta de este ácido graso⁸. Pero además, el aceite de oliva contiene antioxidantes entre los que destacan la Vitamina E, carotenos y compuestos fenólicos entre los que se encuentran el hidroxitirosol y el tirosol entre otros⁷. Estos fenoles, microconstituyentes del aceite de oliva, son importantes en desarrollo de insulinoresistencia y, finalmente, del síndrome metabólico⁸. Recientemente se ha constatado una reducción en la actividad inflamatoria de determinadas enfermedades crónicas con un trasfondo inmunológico tras la administración de aceite de oliva⁹.

Distintos estudios han mostrado la mejoría en el perfil metabólico de los AGM en sujetos con DM2¹⁰⁻¹¹ así como los efectos protectores de estos ácidos en con-

creto sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular¹². Sin embargo, no existe ningún estudio epidemiológico amplio hasta la fecha que haya analizado la asociación entre el consumo específico de aceite de oliva como elemento independiente y el riesgo de DM. Si bien otro tipo de grasas como las grasas trans han sido objeto de estudios específicos mostrando un aumento del riesgo de diabetes del 39% al aumentar en un 2% de la energía total el aporte de grasas trans¹³.

Los ácidos grasos poliinsaturados y en concreto los omega 3 han sido objeto de estudio para explicar su relación con la insulinoresistencia y el control glucémico¹⁴. Sin embargo, no está claro el papel particular del aceite de oliva, como fuente de AGM, sobre el metabolismo hidrocarbonado y en concreto en la incidencia de DM tipo 2 si bien se ha propuesto como un factor clave de los beneficios que aporta la dieta mediterránea sobre la salud¹⁵. Por este motivo y usando los datos del estudio SUN hemos evaluado el efecto del consumo del aceite de oliva sobre el riesgo de desarrollar DM tipo 2.

Material y métodos

El Proyecto SUN es una cohorte multipropósito prospectiva llevada a cabo en España¹⁶. Realiza el seguimiento de sus participantes mediante cuestionarios enviados por correo, tanto en el momento de incorporación al estudio, como cada 2 años. Aquellos participantes que no responden a los cuestionarios de seguimiento, reciben hasta 5 cartas adicionales solicitando dicho cuestionario. El reclutamiento de los participantes comenzó en el año 2000 y continúa permanentemente abierto, característica clave del estudio, ya que es una cohorte dinámica. De hecho, una media de entre 2.000 a 2.500 nuevos participantes son admitidos en la cohorte cada año. Todos sus miembros son graduados universitarios, y más de la mitad de ellos son profesionales sanitarios. Para garantizar un mínimo de seguimiento de dos años, 17.361 participantes reclutados antes de mayo del 2007 fueron candidatos a realizar este análisis ya que permanecieron suficiente tiempo en el estudio como para ser seguidos al menos dos años. Entre ellos, la tasa de retención fue de un 91% y se dispone de información longitudinal de 15.774 pacientes con un seguimiento de al menos dos años. Se excluyeron del estudio desde el inicio un total de 5.283 pacientes atendiendo a si cumplían uno o más de los siguientes criterios: a) diabetes prevalente desde el principio del estudio con un total de 384 participantes lo que representa el 1,9% b) ingesta calórica total fuera de unos límites previamente fijados y aceptados internacionalmente¹⁷ (< 2092 kJ/d or > 14.644 kJ/d en mujeres o < 3.347 kJ/d or > 16.736 kJ/d en hombres; en este caso fueron un total de 1.965 participantes o un 9,6%), c) enfermedad cardiovascular (fueron un total de 965 participantes o un 4,7%) o cáncer al inicio (1.118 participantes o un 5,5% de la población a estudio total), d)

participantes embarazadas al inicio del estudio o que se quedaron embarazadas durante el seguimiento (fueron un total de 1951 lo que equivale un 9,6%). En resumen, el número total de sujetos incluidos en el análisis fue de 10 491.

Valoración dietética

La dieta habitual se valoró inicialmente con un cuestionario semicuantitativo con 136 ítems, previamente validado en España¹⁸. El cuestionario ofrece 9 categorías de frecuencias de ingestas para cada ítem que incluía desde más de 6 veces al día a nunca o casi nunca. Cada ítem del cuestionario además informaba de un tamaño o porción. Se realizaron preguntas específicas en cuanto al consumo de aceite de oliva usado para aliñar ensaladas, en frituras o en aliño con la pasta y además se especificó el tipo de grasa utilizada al freír.

El consumo de la ingesta diaria se estimó multiplicando el tamaño por la frecuencia de consumo para cada ítem de alimento. La composición nutricional se tomó de las tablas de composición de alimentos españolas más recientes¹⁹⁻²⁰.

Valoración de variables no dietéticas

La valoración inicial también incluyó otras cuestiones con un total de 46 ítems para hombres y 54 para mujeres, para recopilar información sobre historia médica, hábitos alimentarios, estilo de vida así como variables sociodemográficas tales como edad, sexo, estado civil y actividad ocupacional. Los participantes fueron clasificados en cuanto a hábito tabáquico en nunca fumadores, ex-fumadores, o fumadores actuales. En cuanto a la actividad física se valoró en el inicio con un cuestionario validado que integraba 17 ítems al respecto.

El equivalente metabólico (MET) por semana se obtuvo usando el tiempo que se pasaba en 17 actividades y multiplicando el tiempo invertido por la tasa metabólica en reposo (MET score) específica para cada actividad²¹. La cantidad de MET por hora para todas las actividades se combinaron para obtener un total de MET-horas semanales. Estas estimaciones se correlacionaban adecuadamente con el gasto energético medido objetivamente mediante un acelerómetro triaxial en el estudio de validación realizado en una submuestra de la cohorte²².

Análisis estadístico

La principal exposición de interés fue el consumo de aceite de oliva que ajustamos por ingesta energética total utilizando el método de los residuales¹⁷. Este consumo de aceite de oliva ajustado por energía fue categorizado en 5 quintiles. El evento de nuestro estudio

fue todo nuevo caso (caso “incidente”) de DM tipo 2 referido por los participantes mediante uno de los cuestionarios de seguimiento. Todos los eventos fueron posteriormente confirmados por un médico especialista en Endocrinología, revisando los informes médicos enviados por los participantes. Para ello se descartaron todos los casos de diabetes prevalente presentes al momento de incorporarse al estudio. Se descartaron también los casos probables.

Se realizó un análisis de regresión logística para estimar la odds ratio (OR) de DM en cada uno de los 4 quintiles superior de consumo de aceite de oliva en comparación con el quintil inferior. Llevamos a cabo tres análisis: el primero estuvo ajustado únicamente por edad y sexo; en un segundo análisis llamado “Modelo Multivariable 1” se ajustó por edad y sexo y además por índice de masa corporal (IMC), actividad física, antecedentes familiares de DM o diabetes gestacional, hipercolesterolemia, hipertensión, así como ingesta energética total —todos ellos considerados factores de riesgo conocidos para el desarrollo de DM— y por último un tercer análisis llamado “Modelo Multivariable 2” que contenía todas aquellas variables del modelo Multivariable 1 a las que se añadieron la ingesta de alcohol (variable continua), el hábito tabáquico, ingesta de grasas trans (continua), ingesta de bebidas azucaradas (continua), síndrome de apneas del sueño y por último ingesta de cafeína (continua). Los valores *P* están basados en tests a dos colas y se han considerado estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Para realizar los análisis estadísticos se ha utilizado el programa SPSS 15.0.

Resultados

Las características de los participantes al inicio del estudio y según quintiles de consumo de aceite de oliva, se recogen en la tabla I. Entre los participantes con mayor consumo de aceite de oliva había más mujeres, tenían mayor edad, había más ex-fumadores, tenían consumo de verduras y menor consumo de frutas, de bebidas azucaradas y menor ingesta energética total. Durante el tiempo de seguimiento, el número de casos incidentes de diabetes fue de 42, con una incidencia acumulada de 7 casos/10.000 p-año.

En la tabla II se recoge el riesgo de diabetes incidente según quintiles de consumo de aceite de oliva, usando la categoría de menor consumo como grupo de referencia. Observamos una OR en el grupo con mayor consumo de aceite de oliva (quintil 5) de 1,11 (IC 95%: 0,45-2,78) comparado con el grupo de menor consumo (primer quintil) (*p* de tendencia 0,32).

Discusión

En este estudio prospectivo realizado en una cohorte sana de adultos jóvenes o de mediana edad, no hemos

Tabla I
Características iniciales según quintiles de consumo de aceite de oliva. Proyecto SUN 1999-2009

	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5
N	2.098	2.098	2.099	2.098	2.098
Consumo de aceite de oliva (gr/d)	4 (3)	10 (1)	15 (2)	22 (3)	40 (14)
Edad (años)	37 (12)	39 (11)	40 (11)	39 (11)	40 (11)
IMC (kg/m ²)	24 (3,4)	24 (3,3)	24 (3,4)	24 (3,5)	24 (3,5)
Sexo (% mujeres)	45	45	49	61	64
Tabaco (% fumador actual)	21	23	21	23	23
Tabaco (% ex-fumador)	25	29	30	30	35
Actividad física (METs-h/semana)	26 (24)	25 (22)	24 (21)	25 (23)	23 (20)
Consumo fruta (g/día)	370 (393)	317 (253)	298 (245)	373 (311)	329 (254)
Consumo verdura (g/d)	488 (343)	470 (312)	466 (279)	562 (342)	558 (325)
Consumo alcohol (g/d)	7,6 (11,8)	7,3 (10,4)	6,9 (10,3)	7,0 (10,4)	7,0 (10,5)
Consumo ácidos grasos trans (g/d)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	1(0,6)	1 (0,5)
Consumo cafeína (mg/d)	45 (43)	41 (38)	40 (37)	46 (40)	47 (41)
Bebidas azucaradas (unidades/día)	0,28 (0,5)	0,21 (0,4)	0,18 (0,4)	0,19 (0,4)	0,18 (0,4)
Ingesta energética total (kcal/día)	2.703 (564)	2.279 (569)	2.058 (552)	2.451 (669)	2.361 (584)
Proteínas (gr/d)	119 (28)	103 (26)	96 (25)	108 (29)	100 (26)
Lípidos (g/d)	105 (30)	88 (28)	81 (27)	100 (33)	105 (31)
Hidratos de carbono (g/d)	308 (86)	255 (77)	225 (74)	267 (89)	241 (78)
Hipertensión (%)	7,2	7	7,8	6,2	6,4
Hipercolesterolemia (%)	13,8	17,8	18,8	17,3	18,6
Antecedentes familiares DM (%)	13,1	14,3	15,3	15,8	16,5
Síndrome de apnea del sueño (%)	1,9	2,1	2,6	1,3	1,2

*Media (desviación estándar) salvo que se especifique de otra forma.

encontrado asociación alguna entre el consumo de aceite de oliva y el desarrollo de DM tipo 2.

Según la literatura disponible hasta el momento no hay ningún estudio epidemiológico analítico que haya valorado el efecto específico del aceite de oliva, como elemento único y su relación con la incidencia de diabetes. Si bien es verdad, disponemos de algunos artículos a los que nos referiremos más adelante que han valorado el consumo aceite de oliva como principal fuente de AGM y su relación con el metabolismo de la glucosa, insulina y con los niveles de incretinas pero no de forma directa con el desarrollo de diabetes, como entidad clínica de nuevo diagnóstico en un seguimiento prospectivo. Y además disponemos de estudios que analizan el efecto de distintos tipos grasas y el riesgo de DM pero sin valorar el consumo de aceite de oliva de forma específica¹³.

No se han publicado metanálisis sobre la asociación del aceite de oliva y diabetes. Si bien un metanálisis realizado por Garg²³ que valoraba la ingesta de AGM, en ocasiones procedente de aceite de oliva, demostró una mejoría en el perfil lipídico y del metabolismo glucémico en aquellos sujetos diabéticos con una dieta rica en AGM en comparación con aquellos sujetos también diabéticos cuya dieta era rica en hidratos de carbono (HC). Esta mejoría en el metabolismo glucémico

se traducía en un descenso de la glucemia basal de 0,23 mmol/L (IC 95%: -0,39 a -0,06 mmol/L), en la glucemia postprandial ($8,8 \pm 2,1$ comparado con $10,1 \pm 2,8$ mmol/L en el grupo con ingesta de HC $p < 0,05$) y en los perfiles de 24 horas de glucemia e insulinemia aunque sin mejoría en la insulinosensibilidad, $16,5 \pm 2,3$ en el grupo rico en AGM comparado con $14,7 \pm 1,4$ mmol*kg⁻¹*min⁻¹ en el grupo con dieta rica en HC ($p = 0,18$). Otros estudios han corroborado estos resultados mostrando una mejoría en el metabolismo glucémico de aquellos sujetos con DM tipo 2 que cambian de una dieta rica en HC a una dieta rica en AGM²⁴. Sin embargo otros estudios no han encontrado diferencias entre estas dos dietas y su efecto directo en la respuesta glucémica e insulínica. Así en el estudio de Brehm et al.²⁵ los valores de insulinoresistencia medidos en HOMA IR tras 12 meses de seguimiento con dietas ricas en HC y AGM, fueron de $7,6 \pm 0,8$ y de $7,8 \pm 1,0$ respectivamente, los de insulina $287 \pm ,7$ y $251 \pm 23,6$ pmol/L respectivamente y los valores de glucemia fueron $127 \pm 5,5$ y $142 \pm 8,1$ mg/dl respectivamente, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos. Estos mismos resultados se obtuvieron en un estudio de intervención en sujetos diabéticos que fueron aleatorizados a las dos dietas en cuestión: la clásica dieta rica en HC y otra dieta rica en AGM, procedente

Tabla II
Odds ratios e intervalos de confianza al 95% de diabetes incidente según quintiles de consumo basal de aceite de oliva.
Proyecto SUN 1999-2009

	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	p de tendencia
N	2098	2098	2099	2098	2098	
Casos de diabetes incidente	10	5	6	10	11	
Ajustado por sexo y edad	1 (Ref.)	0,48 (0,16-1,40)	0,57 (0,21-1,58)	1,18 (0,48-2,86)	1,27 (0,53-3,04)	0,23
Multivariable 1 [†]	1 (Ref.)	0,37 (0,12-1,23)	0,41 (0,14-1,19)	0,94 (0,38-2,36)	1,04 (0,43-2,55)	0,35
Multivariable 2 [‡]	1 (Ref.)	0,41 (0,13-1,25)	0,44 (0,15-1,30)	0,98 (0,39-2,48)	1,11 (0,45-2,78)	0,32

[†]Ajustado por las variables del modelo crudo y IMC, actividad física (METs), antecedentes familiares de DM , diabetes gestacional, hipercolesterolemia, hipertensión arterial e ingesta energética total.

[‡]Ajustado por las variables del modelo multivariable 1 y hábito tabáquico, ingesta de alcohol, ingesta de grasas trans, consumo de zumos de frutas, ingesta de bebidas azucaradas, síndrome de apnea del sueño e ingesta de cafeína.

de aceite de oliva, observando efectos similares en el metabolismo glucémico. En este caso los valores de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) (%) tras el seguimiento de la dieta rica en HC durante 6 semanas fue de $6,5 \pm 1,0$ y los de la glucemia basal (mg/dl) (164 ± 58) mientras que en el grupo rico en AGM los valores de Hb A1c fueron de $6,7 \pm 1,3$ y los de glucemia basal 177 ± 58 , no encontrándose tampoco diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,2$)²⁶. Sin embargo, en otro estudio de intervención que comparaba el efecto de tres dietas: una rica en AGM, otra baja en grasa y otra dieta control sobre el metabolismo glucémico y la insulinoresistencia mostró el beneficio de la primera sobre las restantes, si bien no queda reflejado si la fuente de AGM procede principalmente de aceite de oliva y en qué proporción²⁷.

Otros ensayos de intervención dietética han demostrado el beneficio de la dieta mediterránea rica en aceite de oliva. En el primero de ellos se detecta una mejoría de la función de la célula β y de la insulinosensibilidad cuando se aumenta la proporción de AGM sobre los ácidos grasos saturados (AGS) procedentes de la dieta²⁸. Este resultado fue corroborado por el de Rojo-Martínez et al.²⁹ que sugiere una mejoría de la función de la célula β cuantificable por la insulinosécración.

Otros estudios han evaluado de forma prospectiva el efecto del aceite de oliva de forma específica en comparación con una dieta rica en HC en sujetos insulinoresistentes. Así Paniagua et al.³⁰ mostró que un desayuno basado en aceite de oliva mejoraba los niveles de péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) comparado con una dieta isocalórica rica en HC ($4,22 \pm 0,7$, $1,85 \pm 1,1$ respectivamente, $p < 0,05$) y disminuía los valores de glucemia postprandial (área debajo de la curva (ADC) $7,8 \pm 1,3$ y $11,9 \pm 2,7$ mmol*180 min/L, $p < 0,05$ respectivamente) y las concentraciones de insulina (ADC 1.004 ± 147 y 2.667 ± 329 pmol*180 min/L, $p < 0,01$ respectivamente) en comparación con una dieta rica en HC.

Nuestros resultados concuerdan en cierta manera con los obtenidos en el estudio de las enfermeras norteamericanas¹³ que concluyeron que la ingesta de grasa monoinsaturada no presentaba asociación alguna con el riesgo de desarrollar DM tipo 2 (RR = 1,05; IC 95%: 0,91-1,2 $p = 0,52$). Si bien en el estudio nortamericano no se valoró específicamente el efecto específico del consumo aceite de oliva sino sólo la ingesta de los distintos tipos de grasa. Otras fuentes de grasa monoinsaturada, fundamentalmente alimentos cárnicos, son también importantes en la población norteamericana.

Soriguer et al³¹ han estudiado los efectos concretos de dos tipos de aceite constatando los efectos deletéreos traducidos en aumento de la insulinoresistencia en aquellos sujetos que cocinaban con aceite de girasol con respecto a los que lo hacían con aceite de oliva (OR = 0,5). Es bien sabido que la insulinoresistencia es un factor de riesgo para el desarrollo de la DM tipo 2, sin embargo en ese estudio no se valoró la incidencia de DM. Los resultados de otro estudio, esta vez realizado en Italia³² sugirieron que el consumo de aceite de oliva se asociaba inversamente a los niveles de glucemia, pero además de no valorar la incidencia de nuevos casos de DM tipo 2, ese estudio italiano debe considerarse con cautela al haber seguido un diseño transversal que impide controlar el sesgo de causalidad inversa, cosa que en nuestro caso no sucede.

Hay posibles mecanismos que se han invocado para explicar una supuesta acción beneficiosa del consumo de aceite de oliva sobre el riesgo. En primer lugar se ha hablado del efecto beneficioso de los AGM sobre el metabolismo glucémico y sobre la insulinoresistencia. En un segundo término se postula la capacidad del aceite de oliva de mejorar la respuesta de las incretinas. En concreto parece aumentar la GLP-1 hormona anti-diabética secretada por las células L del ileon que actúa a nivel pancreático aumentando la secreción de insulina dependiente de glucosa³³ y a nivel periférico aumentando la insulinosensibilidad^{30,34-36}. Un tercer aspecto a considerar sería la influencia de la ingesta de grasas sobre la composición lipídica de las membranas celulares porque en virtud de esta composición puede

afectar a la acción de la insulina a través de su receptor³⁷. Todos estos mecanismos no han recibido todavía un soporte epidemiológico basado en la observación de una reducción de la incidencia de casos clínicamente diagnosticados de DM tipo 2 asociados a un mayor consumo de aceite de oliva. Es posible que sólo el aceite de oliva virgen, rico en polifenoles, sea capaz de lograr estos resultados². Sin embargo, en nuestro estudio al usar un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, desafortunadamente no podemos diferenciar entre las distintas variedades de aceite de oliva.

Existe un contraste entre el efecto protector tan llamativo que presentó el patrón global de dieta mediterránea en nuestra cohorte y la nula asociación para uno de los componentes esenciales de este patrón, que es el aceite de oliva. De todos modos, es bien conocido que el patrón global de dieta mediterránea suele ser más importante que la suma de sus partes. También es posible que gran parte del efecto protector de este patrón se deba al alto contenido en fibra de quienes lo siguen mejor³⁸. Pero lo más posible es que el número de eventos clínicos observados junto a las dificultades intrínsecas de la epidemiología nutricional hagan que sea necesario un seguimiento a más largo plazo para poner de manifiesto una posible protección. No obstante, nuestra cohorte representa el primer estudio epidemiológico en el mundo que ha valorado de forma directa y con un diseño prospectivo la influencia del consumo de aceite de oliva sobre el riesgo de DM tipo 2.

Otros puntos fuertes de nuestro estudio se mencionan a continuación. En primer lugar, el propio diseño del estudio al ser prospectivo y con más de 10.000 participantes da solidez al mismo. En segundo lugar, la tasa de seguimiento es alta lo que disminuye el riesgo de sesgos por pérdidas que suele ser la principal amenaza para la validez de muchos estudios longitudinales. Y en último lugar, el hecho de que los participantes cuenten con un alto nivel educativo y una gran motivación hace que la información que proporcionan sea más fiable y refuerce la validez de los resultados.

De la misma forma podemos encontrar limitaciones a nuestro estudio. Esta ausencia de relación puede atribuirse en un primer lugar a las características iniciales de nuestra población que al ser muy joven, delgada, activa y con pocos factores de riesgo para el desarrollo de DM, hace esperar un escaso número de eventos y a consecuencia una reducida potencia estadística.

Conclusión

No hemos encontrado asociación entre el consumo de aceite de oliva y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en la cohorte SUN. De momento, puede decirse que no existe evidencia para recomendar el consumo de aceite de oliva en la prevención de la diabetes tipo 2. Posteriores estudios con un mayor seguimiento serán necesarios para evaluar mejor esta asociación. También se requerirán grandes ensayos de prevención pri-

maria con asignación al azar de una intervención basada en consumo de aceite de oliva virgen extra.

Agradecimientos

Agradecemos a los participantes del proyecto SUN por su colaboración y ayuda. También agradecemos a los otros miembros investigadores del proyecto SUN, incluyendo a Alonso A, Benito S, de Irala J, de la Fuente-Arrillaga C, Delgado-Rodríguez M, Guillen-Grima F, Krafka J, Llorca J, Lopez del Burgo C, Martínez JA, Nuñez-Córdoba JM, Pimenta AM, Sanchez D, Sanchez-Villegas A, Seguí-Gomez M, Vázquez Z. Por último, agradecemos a los miembros del Departamento de Nutrición de la Harvard School of Public Health (A Ascherio, F B Hu, W C Willett) que nos ayudaron en el diseño del proyecto SUN.

Cabe reseñar la financiación con la que ha contado este artículo: Ministerio de Sanidad Español (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias proyectos PI01/0619, PI030678, PI040233, PI042241, PI050514, PI050976, PI070240, PI070312, PI0801943, PI080819, RD 06/0045 y G03/140), el Gobierno Foral de Navarra (Departamento de Salud, 36/2001, 43/2002, 41/2005, 36/2008) y la Universidad de Navarra.

Referencias

1. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C and Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
2. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial; PREDIMED Study Investigators. *Ann Intern Med* 2006; 145: 1-11.
3. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI et al. Olive oil and Health: Summary of the II International conference on olive oil and Health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 284-294.
4. Ros E. Dietary cis-monosaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 617S-625S.
5. Martínez-González MÁ, De la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Córdoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 1348-51.
6. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370: 667-75.
7. James WP, Duthie GG, Wahle KW. The Mediterranean diet: protective or simply non-toxic? *Eur J Clin Nutr* 1989; 43 (Suppl. 2): 31-41.
8. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1235-48.
9. Puertollano MA, Puertollano E, Alvarez de Cienfuegos G, de Pablo Martínez MA. Aceite de oliva, sistema inmune e infección. *Nutr Hosp* 2010; 25: 1-8.
10. Bonanome A, Visona A, Lusiani L, Beltramello G, Confortin L, Biffanti S et al. Carbohydrate and lipid metabolism in patients

- with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effects of a low-fat, high-carbohydrate diet vs a diet high in monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 586-590.
11. Lerman-Garber I, Ichazo-Cerro S, Zamora-González J, Cardoso-Saldaña G, Posadas-Romero C. Effect of a high-monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 311-315.
 12. Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Gil A. Efectos protectores de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. *Nutr Hosp* 2001; 16: 78-9.
 13. Salmerón J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019-1026.
 14. Martín de Santa Olalla L, Sánchez Muniz FJ, Vaquero MP. Ácidos grasos n-3 en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. *Nutr Hosp* 2009; 24: 113-127.
 15. Hu FB. The Mediterranean Diet and Mortality- olive oil and beyond. *N Engl J Med* 2003; 348: 2595-6.
 16. Seguí-Gómez M, de la Fuente C, Vázquez Z, de Irala J, Martínez-González MA. Cohort profile: 'the Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1417-22.
 17. Willett W. Nutritional Epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998
 18. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 512-9.
 19. Mataix-Verdú J, Mañas-Almendros M. Tabla de composición de alimentos. 4ª ed. Granada: Universidad de Granada, 2003.
 20. Moreiras F, Carvajal A, Cabrera L. Tablas de composición de alimentos. 9ª ed. Madrid: Pirámide, 2005.
 21. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (Suppl. 9): S498-S504.
 22. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sanchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-Up Study. *Public Health Nutr* 2005; 8: 920-927.
 23. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 577S-82S.
 24. Low CC, Grossman EB, Gumbiner B. Potentiation of effects of weight loss by monounsaturated fatty acids in obese NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 569-75.
 25. Brehm BJ, Latton BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandalek RJ et al. One-Year Comparison of a High-Monounsaturated Fat Diet With a High-Carbohydrate Diet in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 215-220.
 26. Rodríguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Pérez-Heras A, Zambón D, Gomis R et al. High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000; 49: 1511-1517.
 27. Due A, Larsen TM, Hermansen K, Stender S, Holst JJ, Toubro S et al. Comparison of the effects on insulin resistance and glucose metabolism 6-mo high-monounsaturated-fat, low-fat, and control diets. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 855-62.
 28. López S, Bermudez B Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 638-44.
 29. Rojo-Martínez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, García Almeida JM, Tinahones F, Cardona F et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 1195-200.
 30. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-Rich Diet Improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007; 26: 434-444.
 31. Soriguer F, Esteva I, Rojo-Martínez G, Ruiz de Adana, M.S. et al. Oleic acid from cooking oils is associated with lower insulin resistance in the general population (Pizarra study). *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 33-39.
 32. Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J, Brake A, Muti P, Panico S et al. Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. The Research group ATSRF2 of the Italian National Research Council. *JAMA* 1990; 263: 688-92.
 33. Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-1304.
 34. D'Alessio DA, Prigeon RL, Ensinck JW. Enteral enhancement of glucose disposition by both insulin-dependent and insulin-independent processes—a physiological role of glucagon-like peptide I. *Diabetes* 1995; 44: 1433-1437.
 35. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 605-11.
 36. Rocca AS, Lagreca L, Kalitsky J, Brubaker P.L. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of Glucagon-Like Peptide-1*. *Endocrinology* 2001; 142: 1148-1155.
 37. Ryan M, McInerney D, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport, and endothelium-dependent vasoreactivity. *Q J Med* 2000; 93: 85-91.
 38. Babio N, Balanza R, Basulto J, Bulló M, Salas-Salvadó J. Fibra dietética: influencia sobre el peso corporal, el control glicémico y el perfil del colesterol plasmático. *Nutr Hosp* 2010; 25: 327-340.

Original

Correlation between serum content of the main COPs (cholesterol oxidation products) from autoxidation and cardiovascular risk factors

M.^a Menéndez-Carreño¹, N. Varo², C. Mugueta², P. Restituto², D. Ansorena¹ and I. Astiasarán¹

¹Department of Nutrition, Food Sciences, Physiology and Toxicology. Faculty of Pharmacy. University of Navarra. Pamplona. Spain. ²Laboratory of Biochemistry. University Clinic of Navarra. Pamplona. Spain.

Abstract

Background/aims: Risk factors for cardiovascular disease (CVD) have been proven to be associated with an increased oxidative stress. Several studies have considered cholesterol oxidation products (COPs) as specific *in vivo* markers of oxidative stress. The aim of this study was to investigate the association between the levels of COPs derived from autoxidation processes and established cardiovascular risk factors, comparing the levels of serum COPs in subjects with or without showing values out of the reference ranges.

Methods: It was a cross-sectional study in which 88 subjects were recruited and individual and total COPs from autoxidation origin was analyzed in serum by GC-MS. The simultaneous correlation of COPs with different CVD risk factors have been analyzed.

Results and discussion: A great variability of total COPs concentrations were found. Subjects presented total COPs values from 0.091 to 2.052 µg/mL. Total COPs were significantly higher ($p < 0.05$) in patients with hypertriglycerolemia, hypertension, diabetes and overweight/obesity status compared to those subjects who did not present those CVD risk factors. Moreover, 7 α and 7 β -hydroxycholesterol and 7-ketcholesterol were significantly higher ($p < 0.05$) in patients with hypertension and diabetes. No significant differences in total COPs were found between patients with and without hypercholesterolemia.

Conclusions: The obtained results showed that the analyzed COPs correlate well with at least 4 out of 6 risk factors of development of CVD.

(Nutr Hosp. 2011;26:144-151)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4690

Key words: Oxidation. Hypertriglyceridemia. Hypertension. Diabetes. Obesity. Atherosclerosis. GC-MS.

Correspondence: Iciar Astiasarán.

Department of Nutrition, Food Science, Physiology and Toxicology. Faculty of Pharmacy. University of Navarra.

Irunlarrea, s/n.

31008 Pamplona. Spain.

E-mail: iastiasa@unav.es

Recibido: 17-II-2010.

Aceptado: 15-IX-2010.

CORRELACIÓN ENTRE LOS PRODUCTOS DE OXIDACIÓN DE COLESTEROL (COPs) FORMADOS POR AUTOOXIDACIÓN Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Resumen

Introducción: Se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular están estrechamente asociados con un elevado nivel de estrés oxidativo. Varios estudios consideran a los productos de oxidación del colesterol (COPs) como marcadores específicos *in vivo* de estrés oxidativo. El objetivo de este trabajo fue estudiar la asociación entre los niveles de COPs derivados de procesos de autooxidación de colesterol y factores de riesgo cardiovascular, comparando el contenido sérico de COPs en sujetos afectados o no por dichos factores.

Métodos: Se trata de un estudio transversal en el que se reclutaron 88 personas a las que se analizó el perfil de óxidos de colesterol en suero procedentes de autooxidación, por cromatografía de gases-espectrometría de masas. Se valoró la correlación de los niveles de COPs con diferentes factores de riesgo cardiovascular.

Resultados y discusión: Se encontró una gran variabilidad en el contenido en COPs totales, observándose valores entre 0,091 y 2,052 µg/mL. COPs totales fueron significativamente superiores ($p < 0,05$) en pacientes con hipertrigliceridemia, hipertensión, diabetes y sobrepeso/obesidad con respecto a aquellos sujetos que no presentaron estos factores de riesgo cardiovascular. Además, 7 α y 7 β -hidroxicolesterol y 7-ketocolesterol mostraron valores mayores ($p < 0,05$) en pacientes con hipertensión y diabetes. No se observaron diferencias en COPs totales entre pacientes con y sin hipercolesterolemia.

Conclusiones: Los resultados de este estudio mostraron que los COPs analizados presentan altos niveles de correlación con, al menos, 4 de 6 factores de riesgo cardiovascular considerados.

(Nutr Hosp. 2011;26:144-151)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4690

Palabras clave: Oxidación. Hipertrigliceridemia. Hipertensión. Diabetes. Obesidad. Aterosclerosis. GC-MS.

Abbreviations

COPs: Cholesterol oxidation products.
CVD: Cardio vascular disease.

Introduction

Cholesterol is an unsaponifiable lipid prone to oxidation leading to the formation of cholesterol oxidation products (COPs). Certain oxysterols of biomedical interest (e.g., 26-OH-cholesterol, 24-OH-cholesterol, and 22-OH-cholesterol) are generally considered to not represent significant products of the autoxidation of cholesterol, while others (including 7-ketocholesterol, 7 β -OH-cholesterol, 7 α -OH-cholesterol, 25-OH-cholesterol, 5 β ,6 β -epoxycholesterol, 5 α ,6 α -epoxycholesterol, and 5 α ,6 β -diOH-cholesterol) are recognized products of cholesterol autoxidation.¹ These last ones could be both from endogenous origin or also they can be absorbed from the diet.^{2,3}

The presence of COPs in plasma or serum has been evident, and it has been demonstrated that they are potentially involved in the initiation and progression of major chronic diseases.⁴ They are present in high concentrations in atherosclerotic plaques, contributing to the development of atherosclerosis, the most common cause of death in Western world.⁵

Chronic and acute over-production of reactive oxygen species (ROS) under pathophysiologic conditions are associated with the development of CDV.⁶ There is growing evidence that oxidized LDL (oxLDL) plays a major role in the injury of endothelium, being its content in COPs the reactive mediator of structural and functional changes of the vascular endothelium affected by atherosclerotic process.^{7,8} oxLDL is not recognized by LDL receptors, but it is instead taken up by scavenger receptors on macrophages of arterial walls. The macrophages then develop into foam cells that form a fatty streak that ultimately turn into an atherosclerotic plaque.⁹

Zhou et al.¹⁰ found that plasma from catheterized patients showed much higher total free oxysterols than control ones, being the most abundant those from autoxidation origin. Larsson et al.¹¹ showed that increased levels of 7 β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol may play an important role in the induction of oxidative stress in atheroma plaques by stimulating ROS production and decreasing cellular antioxidants.

Several diseases are associated with local substrained imbalance of the ratio between oxidative and reductive biochemical reactions towards oxidation, causing oxidative stress. Increased COPs levels (specially 7-ketocholesterol and 7 β -hydroxycholesterol) have been reported in disease states where oxidative stress was increased such as diabetes mellitus¹² or familial combined hyperlipidemia.¹³ For instance, functional impairment of the vascular endothelium is one of the first steps in the development of atherosclerosis, and

vascular adhesion molecules in plasma are indicators of endothelial damage in diabetes mellitus showing significant correlation with 7-ketocholesterol.¹⁴ Significantly higher concentrations of blood COPs were found in the blood of diabetic and hypercholesterolemic patients than in blood of control subjects.¹⁵ Other authors cannot exclude the role of COPs (7-oxysterols) in pathogenesis of arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus in morbidity obese patients.¹⁶ Obesity is linked with enhanced inflammatory stress and increased atherosclerosis, which are associated with oxidative stress and greater formation of COPs. A recent study has established that serum oxysterol concentrations in adolescents increase with obesity, insulin, and ApoB indicating its relevance as potential indicators for assessing certain metabolic derangements.¹⁷

The ultimate goal of research on COPs should be to link findings regarding the biological roles of COPs to the prevalence of COPs in tissues or fluids, contributing with interesting data on the "focused" lipidomics research area.¹⁸ In this context, the aim of this study was to investigate the association between the levels of COPs derived from autoxidation processes and established cardiovascular risk factors,¹⁹ comparing the levels of serum COPs in subjects with or without showing values out of the reference ranges.

Materials and Methods

Materials and reagents

7 α -Hydroxycholesterol, 7 β -hydroxycholesterol, 5,6 β -epoxycholesterol, 5,6 α -epoxycholesterol, cholestanetriol, 25-hydroxycholesterol, 7-ketocholesterol and 19-hydroxycholesterol were purchased from Steraloids (Wilton, NH, U.S.A.). Tri-Sil reagent was obtained from Pierce (Rockford, IL, U.S.A.). Acetone, chloroform, diethyl ether, methanol, hexane, sodium sulphate anhydrous and potassium hydroxide were obtained from Panreac (Barcelona, Spain). Hexane for gas chromatography and butylhydroxytoluene (BHT) were from Merck & Co., Inc (Whitehouse Station, NJ, U.S.A.). Sep-pack Vac 6cc silica 1g cartridges were obtained from Waters (Milford, Massachusetts, U.S.A.).

Study population

This cross sectional study was performed in 88 subjects (55.7 % males; 63.5 \pm 14.7 yr) attending the Cardiovascular Risk Area of the University of Navarra for a general check-up.

All participants underwent a complete medical examination and anthropometric measurements were taken. Subjects were free from clinically apparent atherosclerotic disease on the basis of absence of history

of coronary disease, stroke, or peripheral artery disease and normal electrocardiogram. Exclusion criteria were: impaired renal or liver function, cancer, arteritis, inflammatory diseases and connective tissue diseases. The mean body mass index (BMI) was 28.8 kg/m², and it was calculated using the following formula: weight (kg)/height² (m). Blood pressure was measured on the right arm, with the subjects in a seated position and after a 5-min rest, with a mercury sphygmomanometer. The average of two measurements, at the beginning and end of the visit, was considered.

Risk factors for CVD were diagnosed according to the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III guidelines with modification of waist criterion into body mass index (BMI).

The local committee on human research approved the study, performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and all participants gave written informed consent.

Biochemical analysis

Following an overnight fast, serum and plasma were collected by venous puncture into Vacutainer tubes. Fasting serum glucose, cholesterol, triglycerides (TG), and high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were measured by standard laboratory techniques.

Serum COPs analysis

A validated method for the analysis of COPs in serum was used, by means of GC-MS Menéndez-Carreño et al.²⁰ Gas chromatography-Mass spectrometry analysis was performed on a GC 6890N Hewlett Packard coupled to a 5975 Mass Selective Detector (Agilent Technologies, Inc., CA, USA). The TMS-ethers derivatives of sterol oxides were separated on a capillary column Varian VF-5ms CP8947 (50 m x 250 m x 0.25 m film thickness) (Varian, France). Identification of the peaks was made by the characteristic ion fragmentation of the standard substances and the quantification was made using selected ion monitoring (SIM) analysis. Integration was performed with Agilent G1701DA GC/MSD ChemStation (Agilent Technologies, Inc., CA, U.S.A.).

Seven different cholesterol oxidation products were analyzed as it has been demonstrated that 7 α -hydroxycholesterol, 7 β -hydroxycholesterol, 5,6 α -epoxide, 5,6 β -epoxide, triol, 25-hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol are the most predominant COPs derived from autooxidation in vivo.²¹

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with version 15.0; SPSS (Chicago, IL). The normal distribution of variables was tested with the Shapiro Wilks test. Differences between groups were evaluated with the Student t test and with the Mann-Whitney U test for non-normally distributed variables. Spearman correlation coefficients for continuous variables were used to assess univariate correlations. Results are presented as mean \pm EEM, $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Regarding demographic and clinical characteristics of the study population, the most prevalent risk factor was dislipemia (79.4%) (data not shown). Mean cholesterol was 200 \pm 49 mg/dL (HDL = 56 \pm 15 mg/dL, LDL = 124 \pm 47 mg/dL and VLDL = 21 \pm 9 mg/dL) and 47% of the study participants were normocholesterolemic. There were 37.5% of hypertensive patients, most of them (30.7% of the volunteers) under treatment with antagonists of the angiotensin II receptor or ACE inhibitors. Mean SBP was 136 \pm 20 mmHg and mean DBP was 77 \pm 11 mmHg. The prevalence of diabetes was 18.6%. 47.7% of the participants were smokers.

The minimum and maximum concentrations of total and individual serum COPs observed are shown in table I. Total analyzed COPs results ranged from 0.091 to 2.053 μ g/mL. Various authors have reported total plasma/serum COPs values in normal volunteers ranging from 0.02 μ g/mL to 9.6 μ g/mL.^{2,22,23} The main cholesterol oxidation products found in serum were 7 α -hydroxycholesterol and 7 β -hydroxycholesterol (0.304 and 0.247 μ g/mL, respectively), followed by 7-ketocholesterol and 5,6 β -epoxycholesterol (0.062 and 0.060 μ g/mL, respectively). No 25-hydroxycholesterol was detected in serum samples.

Table I
Serum concentration of individual COPs [μ g/mL] (n = 88)

COPs (μ g/mL)	7 α -hydroxycholesterol	7 β -hydroxycholesterol	5,6 β -epoxycholesterol	5,6 α -epoxycholesterol	Cholestanetriol	25-hydroxycholesterol	7-ketocholesterol
Minimum concentration	0.011	0.016	0.002	0.003	0.003	n.d.	0.006
Maximum concentration	1.092	0.762	0.241	0.264	0.162	n.d.	0.242
Mean	0.304	0.247	0.06	0.046	0.034	n.d.	0.062

n.d.: non detectable.

Table II
Serum COPs concentrations [$\mu\text{g/mL}$] according to total lipids levels

CVD risk factor	COPs ($\mu\text{g/mL}$)						
	Total COPs	7 α -hydroxy cholesterol	7 β -hydroxy cholesterol	5,6 β -epoxy-cholesterol	5,6 α -epoxy-cholesterol	Cholestanetriol	7-keto-cholesterol
<i>Total cholesterol</i>							
< 240 mg/dL (n = 56)	0.70 \pm 0.50	0.29 \pm 0.27	0.22 \pm 0.19	0.06 \pm 0.05	0.04 \pm 0.03	0.03 \pm 0.03	0.06 \pm 0.05
> 240 mg/dL (n = 29)	0.86 \pm 0.57	0.32 \pm 0.32	0.30 \pm 0.21	0.07 \pm 0.05	0.05 \pm 0.05	0.04 \pm 0.03	0.08 \pm 0.06
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p = 0.08
<i>Low HDL</i>							
HDL > 40 mg/dL (women); HDL > 50 mg/dL (men) (n = 63)	0.70 \pm 0.49	0.27 \pm 0.25	0.23 \pm 0.20	0.06 \pm 0.05	0.05 \pm 0.04	0.03 \pm 0.03	0.06 \pm 0.06
HDL < 40 mg/dL (women); HDL < 50 mg/dL (men) (n = 22)	0.91 \pm 0.61	0.41 \pm 0.36	0.29 \pm 0.21	0.06 \pm 0.04	0.04 \pm 0.03	0.04 \pm 0.03	0.06 \pm 0.04
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<i>Total triglycerides</i>							
< 150 mg/dL (n = 71)	0.71 \pm 0.50	0.28 \pm 0.28	0.23 \pm 0.19	0.06 \pm 0.05	0.04 \pm 0.04	0.03 \pm 0.03	0.06 \pm 0.05
> 150 mg/dL (n = 11)	1.02 \pm 0.71	0.44 \pm 0.37	0.37 \pm 0.26	0.06 \pm 0.05	0.04 \pm 0.03	0.03 \pm 0.03	0.07 \pm 0.05
p	*	p = 0.08	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Results are expressed as mean \pm standard deviations. * $p < 0.05$; n.s.: non significant.

Subjects were classified into two groups depending on the presence or absence of different CVD risk factors, following the criteria described by the ATP III guidelines.¹⁹ Hypercholesterolemia was defined as cholesterol levels higher than 240 mg/dL. Low HDL was characterized as HDL levels lower than 40 mg/dL for women and lower than 50 mg/dL for men. Hypertriglyceridemia was considered when triglycerides levels were higher than 150 mg/dL. In relation to hypertension, the Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure defined categorical hypertension as a blood pressure \geq 140 mm Hg systolic or \geq 90 mm Hg diastolic.²⁴ Diabetes was described as fasting blood glucose levels higher than 126 mg/dL.²⁵ Finally, overweight and obesity were classified according to body mass index (BMI) criteria described by the National Institutes of Health (BMI > 25 kg/m² for overweight and > 30 kg/m² for obesity).²⁶

Regarding hypercholesterolemia, there were no significant differences between the two groups of subjects, with and without hypercholesterolemia, for total COPs levels, 7-ketocholesterol being the only oxide that showed some trend to signification ($p = 0.08$) (table II). In relation to HDL levels, total COPs concentrations were higher in patients with low HDL levels (0.91 $\mu\text{g/mL}$) than in subjects with high HDL levels (0.70 $\mu\text{g/mL}$), but no statistical significance was noticed (table II).

Subjects with hypertriglyceridemia showed significantly higher total COPs levels (1.02 $\mu\text{g/mL}$) than those without hypertriglyceridemia (0.71 $\mu\text{g/mL}$) (table II). These differences were due to 7 α -hydroxycholesterol, which showed significant differences between both groups, and also to the quantitatively

great differences (although not statistically significant $p = 0.08$) found for 7 β -hydroxycholesterol.

Results regarding COPs concentrations depending on the blood pressure of subjects are shown in table III. There were significant differences between the two groups for total COPs levels (0.89 $\mu\text{g/mL}$ for hypertensive patients and 0.61 $\mu\text{g/mL}$ for normal subjects), detecting significant increased levels of cholesterol oxides at C7 position. The rest of the COPs, 5,6 β -epoxycholesterol, 5,6 α -epoxycholesterol and cholestanetriol did not show significant differences between both groups. Similar results were found when COPs were analyzed in subjects with and without diabetes (table III). 7 α -hydroxycholesterol, 7 β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol showed significant increases in subjects with diabetes in relation to subjects which did not suffer from this disease. Total COPs were also significantly higher in those patients (1.00 and 0.70 $\mu\text{g/mL}$, respectively).

In relation to subjects which were classified according to their BMI, significant differences were found between subjects with BMI higher or lower than 30 kg/m², showing 1.05 $\mu\text{g/mL}$ in the first case and 0.71 $\mu\text{g/mL}$ in the latest. In obese population, 7 α -hydroxycholesterol and 7 β -hydroxycholesterol also showed a trend to signification, with p values of 0.07 and 0.08, respectively (table IV). An evaluation of the COPs content in overweight + obesity subjects was also done. In this case, significantly higher values were found for total COPs in the group with a BMI > 25 kg/m², with 0.84 $\mu\text{g/mL}$, compared to 0.60 $\mu\text{g/mL}$ that was observed for the group with BMI < 24.9 kg/m². 7 α -hydroxycholesterol was the only COP that presented significant differences between these two groups.

Table III
Serum COPs concentrations [$\mu\text{g/mL}$] regarding hypertension and diabetes

COPs ($\mu\text{g/mL}$)	Total COPs	7 α -hydroxy cholesterol	7 β -hydroxy cholesterol	5,6 β -epoxy-cholesterol	5,6 α -epoxy-cholesterol	Cholestanetriol	7-keto-cholesterol
Hypertension							
No (n = 42)	0.61 \pm 0.41	0.23 \pm 0.21	0.20 \pm 0.15	0.06 \pm 0.05	0.04 \pm 0.04	0.03 \pm 0.03	0.05 \pm 0.04
Yes (n = 45)	0.89 \pm 0.59	0.37 \pm 0.33	0.29 \pm 0.24	0.06 \pm 0.05	0.05 \pm 0.04	0.04 \pm 0.03	0.08 \pm 0.06
p	*	*	*	n.s.	n.s.	n.s.	*
Diabetes							
No (n = 70)	0.70 \pm 0.50	0.27 \pm 0.27	0.23 \pm 0.20	0.06 \pm 0.05	0.04 \pm 0.04	0.03 \pm 0.03	0.06 \pm 0.05
Yes (n = 16)	1.00 \pm 0.8	0.44 \pm 0.32	0.33 \pm 0.21	0.06 \pm 0.03	0.05 \pm 0.03	0.03 \pm 0.02	0.09 \pm 0.07
p	*	*	*	n.s.	n.s.	n.s.	*

Results are expressed as mean \pm standard deviations. * p < 0.05; n.s.: non significant.

Table IV
Serum COPs concentrations [$\mu\text{g/mL}$] regarding obesity (IMC > 30.0 kg/m²) and overweight + obesity (IMC > 25.0 kg/m²)

COPs ($\mu\text{g/mL}$)	Total COPs	7 α -hydroxy cholesterol	7 β -hydroxy cholesterol	5,6 β -epoxy-cholesterol	5,6 α -epoxy-cholesterol	Cholestanetriol	7-keto-cholesterol
Obesity							
BMI < 29.9 kg/m ² (n = 71)	0.71 \pm 0.80	0.28 \pm 0.28	0.23 \pm 0.18	0.06 \pm 0.06	0.04 \pm 0.04	0.03 \pm 0.03	0.06 \pm 0.05
BMI > 30 kg/m ² (n = 13)	1.05 \pm 0.60	0.44 \pm 0.32	0.37 \pm 0.27	0.06 \pm 0.04	0.05 \pm 0.03	0.03 \pm 0.03	0.07 \pm 0.06
p	*	P = 0.07	P = 0.08	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Overweight + Obesity							
BMI < 24.9 kg/m ² (n = 26)	0.60 \pm 0.40	0.22 \pm 0.22	0.20 \pm 0.15	0.05 \pm 0.04	0.04 \pm 0.02	0.03 \pm 0.03	0.06 \pm 0.05
BMI > 25 kg/m ² (n = 58)	0.84 \pm 0.57	0.35 \pm 0.31	0.28 \pm 0.22	0.06 \pm 0.05	0.05 \pm 0.04	0.04 \pm 0.03	0.07 \pm 0.05
p	*	*	P = 0.06	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Results are expressed as mean \pm standard deviations. *p < 0.05; n.s.: non significant.

Figure 1 shows COPs concentrations in relation to the different CVD risk factors evaluated in this work. Analysis of COPs concentrations revealed a significant increase in total COPs levels in patients presenting hypertriglycerolemia, hypertension, diabetes and over-

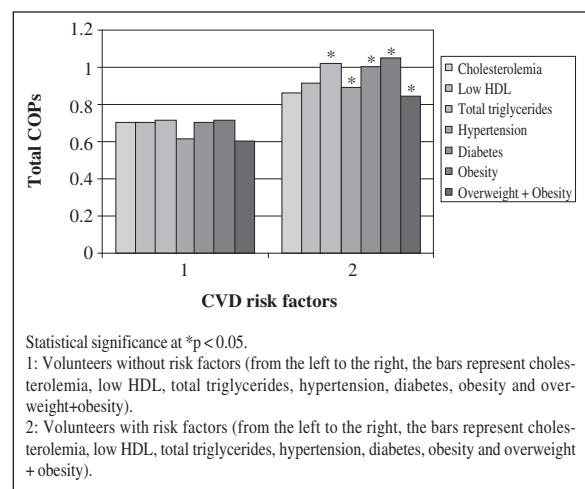


Fig. 1.—Concentration of Total Cholesterol Oxidation Products ($\mu\text{g/mL}$ serum) in relation to the absence (1) or presence (2) of different CVD risk factors in the studied volunteers (n = 88).

weight/obesity status. Regarding hypercholesterolemia and HDL levels, COPs did not show significant differences with the presence of the risk factor although their levels were increased in both cases.

Significant positive Spearman correlations between total COPs and total triglycerides (p = 0.012), between total COPs and systolic and diastolic arterial pressure (p = 0.038 and p = 0.06, respectively) and between total COPs and BMI (p = 0.015) were obtained (table V). On the contrary, as it could have been expected, a negative and significant Spearman correlation between total COPs and HDL was found (p = 0.029). No significant correlations between total COPs and glucose levels were found. Regarding correlations between serum cholesterol levels and different CVD, only negative Spearman significant correlations between cholesterol and HDL (p < 0.001) were found (table V).

Discussion

The high variability found for the amount of COPs in the analyzed subjects serum shows that their level is probably affected by several factors. The major oxysterol detected in this study, 7 α -hydroxycholesterol, is partially formed *in vivo* by the liver specific cholesterol

Table V
Correlation between serum COPs and cholesterol levels and CDV risk factors

CVD risk factor	HDL cholesterol	Triglycerides	Systolic blood pressure	Diastolic blood pressure	BMI	Glucose
Correlation with serum COPs						
R Spearman	-0.236	0.273	0.31	0.291	0.264	0.092
p	0.029	0.012	0.038	0.006	0.015	n.s.
Correlation with serum cholesterol						
R Spearman	-0.226	0.197	-0.03	0.176	-0.096	-0.288
p	0.037	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.011

n.s.: non significant (p > 0.05).

7 α -hydroxylase (CYP7A), a P-450 enzyme of liver microsomes limiting step in the synthesis of primary bile acids,²⁷ but it is also a common non-enzymatic cholesterol oxidation product that may be formed by secondary lipid peroxidations.²⁸ 7 β -hydroxycholesterol is generally regarded as COPs formed *in vivo* by a non-enzymatic mechanism because no specific enzymes responsible for their formation have yet discovered in humans.²⁹ 25-hydroxycholesterol, the only non-detected COPs among those analyzed, it is a minor cholesterol oxidation product in human plasma and in atherosclerotic lesions,⁵ Diczfalusy 2009 et al.³⁰ have described values around 5 ng/ml for this oxysterol.

Increased plasma cholesterol levels, particularly LDL, are considered one of the most important risk factor for CVD by several institutions as the Framingham Heart Study,³¹ the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)³² or the Lipid Research Clinics trials.³³ Nevertheless, the mechanisms by which cholesterol contributes to the initiation and progression of atherosclerotic lesions are not still clear owing to its lack of reactivity *per se*.⁸ Although the concentration of LDL in circulation is important in determining its uptake into the endothelium during the development of atherosclerosis, LDL particles are taken especially after being oxidized and may be then deposited in the arterial intima, thus leading to the formation of atheroma. In a previous paper it was also found that no correlation exists between serum cholesterol and levels of serum COPs when analyzing the effects of feeding on rats with different diets.³ In this sense, the fact that levels of serum COPs did not show correlations with hypercholesterolemia, which is in agreement with other researchers,^{34,35} has induced to some authors to hypothesize that COPs could be used as more appropriate markers for the development of atherosclerosis than cholesterol or LDL in normocholesterolemic patients with atherosclerosis of the lower limbs.³⁶

In addition, HDL has been proposed to protect against the development of CDV by facilitating the transport of cholesterol in peripheral cells back to the liver for removal from the body (reverse cholesterol transport). It has been demonstrated that there is an inverse association between plasma HDL level and incidence of CVD. Constantly low HDL concentration

in young healthy men free from other coronary risk factors, is associated with increased *in vivo* LDL oxidation and with arterial endothelial vasodilatory dysfunction.³⁷ HDL was found to protect macrophages from apoptosis induced by oxidized LDL or by loading with free cholesterol.³⁸ 7-ketocholesterol and related oxysterols modified at the C7 position are selectively exported to HDL by macrophages ATP-binding cassette transporter ABCG1 having a protective role in advanced atherosclerotic plaques. The negative correlation found between total COPs and HDL cholesterol pointed out the potential importance of HDL levels in preventing oxidative mechanisms which occur during the development of atherosclerosis. However, these results were not confirmed by the differences observed for COPs between both groups, high and low HDL cholesterol, which did not reach statistical significance.

Many studies have shown an association between high level of plasma triglycerides (TG) and CVD.³⁹ In contrast, there is a controversial debate whether hypertriglycerolemia represents a risk factor independent of other factors that are often related to it.⁴⁰ One remarkable finding of the present work is that total COPs analysed in this study were significantly higher in hypertriglycerolemic patients, showing also a positive and significant correlation between both variables.

This study also showed that hypertensive patients showed significantly higher COPs concentrations in serum than non-hypertensive ones. High blood pressure is a reversible risk factor and even small reductions in blood pressure can imply large beneficial effects on the risk of CVD.⁴¹ In hypertension, there is an enhancement of lipid peroxidation and antioxidant consumption in plasma. Furthermore, COPs inhibit nitric oxide radical production, considered as the major endothelium-derived relaxing factor.⁴² Moriel et al.⁴³ found higher concentrations of 7-ketocholesterol, 5 α -cholestane-3 β ,5,6 β -triol and 5,6 α -epoxy-5 α -cholestan-3 α -ol in LDL particles of hypertensive patients than in those of normotensive subjects, despite the normal concentrations of cholesterol and triglycerides found in hypertensive patients. Studies in rabbits showed that induction of hypertension by coarctation of the aorta gave rise to an enhancement of COPs in plasma and

aortic tissue.⁴⁴ There were significant differences between the two groups for total COPs levels, detecting significant increased levels of cholesterol oxides at C7 position.

Diabetes is a major independent CVD risk factor.⁴⁵ The finding that COPs levels were significantly increased in diabetic patients is relevant because COPs, in addition to be biomarkers of oxidative stress, also have cytotoxic and proinflammatory effects, which can be related to the implications of diabetes.⁸ Other authors^{46,47} also found high concentrations of plasma oxysterols in patients with diabetes mellitus. Yoshioka et al.⁴⁸ studied whether diabetes enhanced lipid peroxidation in diabetic Wistar rats detecting higher levels of 7 α -hydroxycholesterol, 7 β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol in diabetic rats than in control ones.

Overweight/obesity is a major, modifiable risk factor for CDV although the link between increased fat mass and atherosclerosis is still unknown.⁴⁹ This study revealed that subjects with BMI > 25 kg/m² had significantly increased serum COPs levels, and even higher quantitative differences were detected for COPs values between those subjects suffering obesity (BMI > 30 kg/m²) compared to non obese subjects. Alkazemi et al.¹⁷ also found increased serum COPs concentration with obesity, detecting increased levels of 7-oxysterols. The increases of serum COPs from autoxidation origin with obesity could be related with data suggesting that oxidative stress is a risk factor for obesity.^{50,51}

In summary, serum levels of COPs with pathophysiological interest are positively related to five CVD risk factors (hypertriglyceridemia, hypertension, diabetes, obesity and overweight). It could be interesting to determine in which extent these oxysterols are originated in the organism or proceed from the diet. Also the study of the viability of the use of these compounds as potential biomarkers of development of CVD would be of great interest.

Acknowledgements

We thank Plan Investigador de la Universidad de Navarra (PIUNA), Asociación de Amigos de la Universidad de Navarra (ADA), for their contribution to the financial support of this research work.

References

- Schroepfer GJ. Oxysterols: Modulators of cholesterol metabolism and other processes. *Physiol Rev* 2000; 80 (1): 361-554.
- Guardiola F, Tres A, Codony R, Addis PB, Bergmann SD, Zavoral JH. Lack of effect of oral supplementation with antioxidants on cholesterol oxidation product concentration of human plasma, as revealed by an improved gas chromatography method. *Anal Bioanal Chem* 2007; 389: 277-289.
- Menéndez-Carreño M, Ansorena D, Milagro FI, Campión J, Martínez JA, Astiasarán I. Inhibition of serum cholesterol oxidation by dietary vitamin C and selenium intake in high fat fed rats. *Lipids* 2008; 43: 383-390.
- Sottero B, Gamba P, Gargiulo S, Leonarduzzi S, Poli G. Cholesterol oxidation products and disease: an emerging topic of interest in medicinal chemistry. *Curr Med Chem* 2009; 16 (6): 685-705.
- Brown AJ, Jessup W. Oxysterols and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 142: 1-28.
- Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006; 13 (3): 129-142.
- Guardiola F, Codony R, Addis PB, Rafecas M, Boatella J. Biological effects of oxysterols: Current status. *Food Chem Toxicol* 1996; 34 (2): 193-211.
- Leonarduzzi G, Sottero B, Poli G. Oxidized products of cholesterol: dietary and metabolic origin, and proatherosclerotic effects (review). *J Nutr Biochem* 2002; 13: 700-710.
- Stocker R, Keaney JF Jr. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381-1478.
- Zhou Q, Wasowicz E, Handler B, Fleischer L, Kummerow FA. An excess concentration of oxysterols in the plasma is cytotoxic to cultures endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000; 149: 191-197.
- Larsson DA, Baird S, Nyhalah JD, Yuan XM, Li W. Oxysterols mixtures, in atheroma-relevant proportions, display synergistic and proapoptotic effects. *Free Rad Biol Med* 2006; 41: 902-910.
- Abo K, Mio T, Sumino K. Comparative analysis of plasma and erythrocyte 7-ketocholesterol as a marker for oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2000; 33 (7): 541-547.
- Arca M, Natoli S, Micheletta F, Riggi S, Di Angelantonio E, Montli A, Antonini MT, Antonini R, Diczfalusy U, Iuliano L. Increased plasma levels of oxysterols, in vivo markers of oxidative stress, in patients with familial combined hyperlipidemia: Reduction during atorvastatin and fenofibrate therapy. *Free Rad Biol Med* 2007; 42: 698-705.
- Murakami H, Tamasawa N, Matsui J, Yamato K, JingZhi G, Suda S. Plasma levels of soluble vascular adhesion molecule-1 and cholesterol oxidation products in type 2 diabetic patients with nephropathy. *J Atheroscl Thromb* 2002; 8 (1): 21-24.
- Szuchman A, Aviram M, Musa R, Khatib S, Vaya J. Characterization of oxidative stress in blood from diabetic vs. hypercholesterolaemic patients, using a novel synthesized marker. *Biomarkers* 2008; 13 (1): 119-131.
- Zwirska-Korzala K, Jagodzinska J, Wielkoszynski T, Jochem J, Bodzek D, Wylezol M, Pardela M. Assessment of plasma lipid profile oxysterols and vitamin E concentration in morbidly obese patients with coexisting arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 107 (2): 141-147.
- Alkazemi D, Egeland G, Vaya J, Meltzer S, Kubow S. Oxysterol as a marker of atherogenic dyslipidemia in adolescence. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93 (11): 4282-4289.
- Griffiths WJ, Wang Y. Sterol lipidomics in health and disease: Methodologies and applications. *Eur J Lipid Sci Technol* 2009; 111: 14-38.
- National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3441.
- Menéndez-Carreño M, García-Herreros C, Astiasarán I, Ansorena D. Validation of a gas chromatography-mass spectrometry method for the analysis of sterol oxidation products in serum. *J Chromat B* 2008; 864: 61-68.
- Rozner S, Garti N. The activity and absorption relationship of cholesterol and phytosterols. *Colloids Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 2006; 82, 283: 435-456.
- Sevanian A, Hodis HN, Hwang J, Peterson H. In: Bellomo G, Finardi G, Maggi E, Rice Evans C (eds). Free radicals, lipoprotein oxidation and atherosclerosis. Richelieu, London, 1995, pp. 139-161.
- Micheletta F, Natoli S, Misuraca M, Sbarigia E, Diczfalusy U, Iuliano L. Vitamin e supplementation in patients with carotid

- atherosclerosis - Reversal of altered oxidative stress status in plasma but not in plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (1): 136-140.
24. JNC VI: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
 25. Gavin III JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, Maclaren JK, Palmer JP, Raksin P, Rizza RA, Stern MP. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl.):S5-S19.
 26. National Institutes of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obes Res* 1998; (6 Suppl.): 51S-209S.
 27. Crosignani A, Del Puppo M, De Fabiani E, Caruso, Gallisai D, Mela MG, Melzi M, Galli Kienle M, Colombo C. Plasma oxysterols in normal and cholestatic children as indicators of the two pathways of bile acid synthesis. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 84-88.
 28. Smith L. Cholesterol autoxidation 1981-1987. *Chem Phys Lipids* 1997; 44: 87-125.
 29. Diczfalusy U. Oxysterols in biological samples. In Cholesterol and phytosterol oxidation products: analysis, occurrence, and biological effects. Ed. Guardiola F, Dutta P, Codony R, Savage GP. AOCS Press. 2002, pp. 204-240.
 30. Diczfalusy U, Olofsson KE, Carlsson AM, Gong M, Golenbock DT, Rooyackers O, Flaring U, Bjorkbacka H. Marked upregulation of cholesterol 25-hydroxylase expression by lipopolysaccharide. *J Lipids Res* 2009; 50: 2258-2264.
 31. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silberhatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 88: 1837-47.
 32. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease using continuous and graded. Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Am Med Assoc* 1986; 256: 2823-2838.
 33. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 25: 351-364.
 34. Iuliano L, Micheletta F, Natoli S, Ginanni-Corradini S, Iappelli M, Elisei W, Giovannelli L, Violi F, Diczfalusy U. Measurement of oxysterols and α -tocopherol in plasma and tissues samples as indices of oxidant stress status. *Anal Biochem* 2003; 312: 217-223.
 35. Rimner A, Al Makeddi S, Sweidan H, Wischhusen J, Rabenstein B, Shatat K, Spyridopoulos I. Relevance and mechanism of oxysterol stereospecificity in coronary artery disease. *Free Rad Biol Med* 200; 535: 535-544.
 36. Prunet C, Petit JM, Ecarnot-Laubriet A, Athias A, Miguët-Afonso C, Rohmer JF, Steinmetz E, Néel D, Lizard G. High circulating levels of 7 β - and 7 α -hydroxycholesterol and presence of apoptotic and oxidative markers in arterial lesions of normocholesterolemic atherosclerotic patients undergoing endarterectomy. *Pathol Biol* 2006; 54: 22-32.
 37. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JSA, Niinikoski H, Taskinen MR, Irjala K, Hartiala JJ, Raitakari OT. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 1999; 147: 133-138.
 38. Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanism involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med* 2008; 263: 256-273.
 39. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12B.
 40. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology a guide of clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 302: 1383-1389.
 41. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbot R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1: prolonged differences dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
 42. Deckert V, Brunet A, Lantoine F, Lizard G, Millanvoye-van Brussel E, Monier S, Larost L, David-Dufilho M, Gambert P, Devynk MA. Inhibition by cholesterol oxides of NO release from human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1054-1060.
 43. Moriel P, Sevanian A, Ajzen S, Zanella MT, Plavnik FL, Rubbo H, Abdalla DSP. Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 1301-1309.
 44. Hodis HN, Hashimoto S, Mack WJ, Sevanian A. Probucol reduces oxysterol formation in hypertensive rabbits. *Free Rad Biol Med* 2000; 25: 621-628.
 45. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1992; 12: 647-656.
 46. Ferderbar S, Pereira EC, Apolinário E, Bertolami MC, Faludi A, Monte O, Calliari LE, Sales JE, Gagliardi AR, Xavier HT, Abdalla DSP. Cholesterol oxides as biomarkers of oxidative stress in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2007; 23: 35-42.
 47. Endo K, Oyama T, Saiki A, Ohira M, Koide N, Murano T, Watanabe H, Nishii M, Miura M, Sekine K, Miyashita Y, Shirai K. Determination of serum 7-ketocholesterol concentrations and their relationships with coronary multiple risks in diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2008; 80: 63-68.
 48. Yoshioka N, Adachi J, Ueno Y, Yoshida K. Oxysterol increased in diabetic rats. *Free Rad Res* 2005; 39 (3): 299-304.
 49. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.
 50. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114 (12): 1752-1761.
 51. Njajou OT, Kanaya AM, Holvoet P, Connelly S, Strotmeyer ES, Harris TB, Cummings SR, Hsueh WC. Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Health, Aging and Body Composition Study. *Diab Metab Res Rev* 2009; 25 (8): 733-739.

Original

Desarrollo de producto sobre la base de harinas de cereales y leguminosa para niños celíacos entre 6 y 24 meses; I: Formulación y aceptabilidad

P. Cerezal Mezquita¹, V. Urtuvia Gatica², V. Ramírez Quintanilla², N. Romero Palacios³
y R. Arcos Zavala⁴

¹Ingeniero Civil Químico. Especialista en Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Doctor en Ciencias Técnicas (Mención Alimentos). Profesor Asociado del Departamento de Alimentos. Facultad de Recursos del Mar. Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile. ²Ingeniera en Alimentos. Titulada de la Universidad de Antofagasta. ³Departamento de Ciencia de los Alimentos y Tecnología Química de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Santiago. Chile. ⁴Director de la Corporación de Ayuda al Ser Desnutrido (CORASEDE). Calama. Antofagasta. Chile.

Resumen

La revalorización de los cultivos andinos, quinua (*Chenopodium quinua Willd*) y lupino (*Lupinus albus L.*), para ser utilizados en mezclas alimenticias, con cereales tradicionales como maíz (*Zea mays L.*) y arroz (*Oryza sativa L.*), originan mezclas sin gluten que constituyen una buena alternativa para la alimentación de niños menores de 24 meses que sufren la enfermedad celíaca, ya que mejoran la calidad de la proteína, por compensación de los aminoácidos esenciales, e incide en la diversificación de productos. En el presente trabajo se determinó la composición de los porcentajes de cada harina en la mezcla mediante Programación Lineal empleando la planilla Solver de la hoja de cálculo Excel. Se determinaron las prolaminas en las harinas de quinua y lupino por el método ELISA y se empleó la técnica del HPLC en los dos productos obtenidos, denominados “mezcla dulce” y “mezcla postre”, para definir la cantidad de aminoácidos con la finalidad de suplementar alrededor del 15% de las proteínas requeridas en el día. Las mezclas de harina seleccionadas como óptimas, *mezcla dulce*, apropiada para la preparación de queques, así como para la *mezcla postre*, que por adición de agua o leche, da origen a un postre, se evaluaron después de tres meses de almacenamiento, siendo aceptables sus requisitos microbiológicos, bromatológicos y sensoriales, corroborándose los resultados, con la buena aceptación de los productos preparados a partir de las mezclas formuladas, por parte de los menores de 2 Jardines Infantiles de la Ciudad de Antofagasta-Chile.

(Nutr Hosp. 2011;26:152-160)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4862

Palabras clave: *Suplemento proteico. Harinas de quinua. Lupino. Maíz y arroz. Programación lineal. Niños celíacos.*

Correspondencia: Pedro Cerezal Mezquita.

Ingeniero Civil Químico.
Especialista en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.
Doctor en Ciencias Técnicas (Mención Alimentos).
Profesor Asociado del Departamento de Alimentos.
Facultad de Recursos del Mar. Universidad de Antofagasta.
Avda. Universidad de Antofagasta.
02800 Campus Coloso. Casilla 170. Antofagasta. Chile.
E-mail: pcerezal@uantof.cl

Recibido: 19-VI-2010.

Aceptado: 2-IX-2010.

PRODUCT DEVELOPMENT ON THE BASIS OF CEREAL AND LEGUMINOUS FLOURS TO COELIAC DISEASE IN CHILDREN BETWEEN 6-24 MONTHS; I: FORMULATION AND ACCEPTABILITY

Abstract

The revaluation of the Andean cultivations, quinua (*Chenopodium quinua Willd*) and lupin (*Lupinus albus L.*), to be used in nutritional mixtures, with traditional cereals like corn (*Zea mays L.*) and rice (*Oryza sativa L.*), originate mixtures without gluten which constitute a good alternative for the nutrition of children under 24 months that suffer from celiac disease, since they improve the quality of the protein, by essential amino acids compensation, and also impacts in the product's diversification strategy. In the present work, the percentage composition of each flour in the mixture was determined by means of Linear Programming by means of the Solver form from the Excel spreadsheet. Prolamines were determined in the quinua and lupin flours by the ELISA test and the HPLC technique was used in both products obtained called “sweet mix” and “dessert mix”, to define the quantity of amino acids with the purpose of providing around the 15% of the proteins required in the day. The flour mixtures selected as optimum, *sweet mix*, suitable for the preparation of sweet pancakes, as well as for the *dessert mix*, that by addition of water or milk produce a semi solid dessert, were evaluated after three months of storage, being acceptable their microbiological, bromatological and sensorial requirements, corroborating the results with the good acceptance of the products, prepared from the formulated mixtures, by the children of two Day Care centers of the City of Antofagasta-Chile.

(Nutr Hosp. 2011;26:152-160)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4862

Key words: *Protein supplement. Quinoa. Lupin. Corn and rice flours. Linear programming. Coeliac disease in children.*

Introducción

La alimentación infantil debe cubrir adecuadamente los requerimientos de energía y nutrientes en cada una de las etapas a fin de promover un óptimo crecimiento y desarrollo, evitar o enfrentar oportunamente cualquier trastorno por carencia o exceso de nutrientes y favorecer un patrón de alimentación sana y variada que perdure en etapas posteriores de la vida^{1,2}. Las combinaciones de cereales-leguminosas ofrecen proteínas de alta calidad debido a la compensación de sus aminoácidos esenciales, el desarrollo de formulaciones en base a mezclas de harina de quinua (*Chenopodium quinoa Willd*), lupino (*Lupinus albus L.*), maíz (*Zea mays L.*) y arroz (*Oryza sativa L.*) con aditivos y saborizante, es una buena alternativa para el suplemento nutricional^{3,4}.

El primer año de vida se caracteriza por ser una etapa de crecimiento rápido y de cambios en la composición corporal. La mayoría de los niños sanos, duplican su peso de nacimiento a los cuatro meses de edad y lo triplican al año, mientras su talla aumenta en un 50% en igual período. Por esta razón, los requerimientos de energía y proteínas son muy superiores a los de otras etapas de la vida¹.

La alimentación complementaria del niño de 6 a 11 meses debe estar orientada a cumplir con todos los nutrientes que necesita y a lograr el desarrollo normal de la conducta alimentaria. La capacidad digestiva durante el primer año de vida depende de la eficiencia con que madura el aparato digestivo, tanto en lo motor como en lo enzimático^{5,6}. La capacidad de consumo del niño entre 12 y 24 meses está determinada por su volumen gástrico, por la densidad energética y la consistencia de los alimentos^{2,7}.

La enfermedad celíaca es una enfermedad crónica producida por la interacción entre genes, que dan la susceptibilidad, y el ambiente, que aporta las prolaminas del gluten, incluyendo las gliadinas del trigo, las secalinas del centeno, las hordeínas de la cebada, y la avenina de la avena. Se clasifica según las manifestaciones gastrointestinales presentes en: 1) presentación sintomática o clásica, que habitualmente incluye algún grado de malabsorción de nutrientes y generalmente es más frecuente en la infancia, y 2) oligo o monosintomática, o silenciosa, en que la sintomatología gastrointestinal puede tener baja intensidad o el paciente puede referir síntomas no gastrointestinales; generalmente es más frecuente en niños mayores y^{8,9}.

En la presentación clásica de la enfermedad predomina la sintomatología gastrointestinal, aparece después de un tiempo de exposición al gluten, en un lactante generalmente entre 8 y 24 meses de edad^{10,11}, hay deposiciones diarreicas, inapetencia progresiva, con el consiguiente deterioro nutricional, distensión abdominal y atrofia muscular; además, puede haber anemia¹².

Actualmente, el único tratamiento de la celiaquía consiste en la adopción de una dieta rigurosamente sin gluten, durante toda la vida; lo que conlleva a una nor-

malización clínica y funcional, así como a la reparación de la lesión vellositaria^{13,14}.

El grano de quinua, a pesar de no pertenecer a la familia de las gramíneas, se clasifica como un pseudocereal por su alto contenido de almidón y tiene relevancia por su contenido y calidad proteica, siendo rico en lisina y aminoácidos azufrados, deficientes en los cereales, presenta como aminoácidos limitantes para el preescolar, al triptófano y la leucina^{3,15}.

El lupino puede sustituir granos de cereal en muchos productos alimenticios, incrementando la calidad nutricional del producto por su contenido en proteína y caroteno, se incorpora en pastas y panes, en productos crujientes, fórmulas de bebé, sopas y ensaladas^{15,16}.

El maíz no posee gluten, por lo que es apto para el consumo de celíacos, su principal proteína es la Zeína, el aminoácido más importante es la leucina, carece de lisina y triptófano, tiene un bajo contenido de ácido nicotínico y es rico en minerales, tales como magnesio, fósforo y potasio, aporta provitamina A, en baja cantidad¹⁷.

El arroz no contiene colesterol ni gluten y no provoca alergia, una ventaja para los enfermos celíacos, la *Orzenina*, es la proteína más importante, y la leucina es el aminoácido en mayor porcentaje, contiene vitaminas (tiamina, riboflavina y niacina) y minerales (fósforo, hierro y calcio)^{18,19}.

El objetivo del trabajo fue definir una mezcla a base de harinas a partir de cereales (quinua, maíz y arroz) con una leguminosa (lupino) para niños celíacos entre 6 y 24 meses, manejando un criterio para la selección de la mezcla óptima que considerara una combinación con la menor participación de la harina de lupino, mayor proporción de harina de quinua y una intermedia para las harinas de arroz y maíz, tomando como respuesta los aminoácidos limitantes, el porcentaje de proteínas, el sabor del producto y la proporción de las harinas, además de la recomendación dietética diaria de proteínas para los niños de 6 a 24 meses, que en promedio es de 1,9 g/kg de peso/día en una dieta mixta^{20,21}, y del cual solo se quiere cubrir un 15% a través de una dieta suplementaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materia prima

Los granos de quinua (*Chenopodium quinoa Willd*) y lupino (*Lupinus albus L.*), desamargados, se adquirieron en la empresa de Productos Nutritivos, AVELUP Temuco - Chile y las harinas se obtuvieron en la Empresa Nestlé - Chile, Planta de San Fernando, Región Metropolitana, mientras que las harinas de arroz y maíz, se adquirieron en los supermercados de la región de Antofagasta-Chile. La concentración de alcaloides informada por AVELUP para la harina de lupino fue de 0,034%, siendo menor al límite máximo exigido de 0,05% por el R.S.A²², considerándose dentro de la clasificación de lupino dulce. La harina de quinua,

poseía una concentración de saponinas de 0,043%, siendo el límite máximo de 0,05%, estando dentro de la definición de quinua dulce²³.

Granulometría

Se realizó el perfil granulométrico empleando el equipo vibrador de tamices, W.S. Tyler Arquimed, modelo RX-29-10 ocupando las mallas 212, 150, 106, 75, 63 µm con su correspondiente fondo, para las diferentes harinas y las mezclas. Se colocaron los tamices en orden descendente. Se adicionaron al primer tamiz 100 g de muestra a caracterizar y se tamizaron por 15 minutos. Se procedió al pesado de la harina retenida en los diferentes tamices y el resultado se expresó en porcentaje.

Proceso de elaboración y desarrollo de la formulación

La elaboración de las mezclas de harinas se realizaron de acuerdo al diagrama de flujo presentado en la figura 1.

Las mezclas se conformaron por harina de arroz (A), maíz (M), quinua (Q), y lupino (L), como materias primas principales y los otros constituyentes fueron: para la mezcla dulce: ácido ascórbico, goma xantana, bicarbonato de sodio, y propionato de sodio; mientras que para la mezcla postre: fructosa, saborizante de plátano

Tabla I
Restricciones impuestas en la Macro Solver de Excel

Componente a restringir	Fracción a agregar	
	Mezcla Dulce (Queque)	Mezcla Postre (con agua o leche)
<i>Harina</i>		
Arroz	≥ 0,25	≥ 0,13
Lupino	= 0,12	= 0,15
Quinua	0,20 ≤ X ≤ 0,45	0,27 ≤ X ≤ 0,45
Maíz	≥ 0,26	≥ 0,15
Cantidad de Proteína	≥ 0,1	> 0,1
Mezcla de Harinas	= 0,97	= 0,70

en polvo, sal común y azúcar flor. La recomendación dietética diaria (RDD) de proteínas para los infantes de 6 a 24 meses en promedio es 19 g proteínas /día^{20,21} del cual solo se quiere cubrir el 15% a través de una dieta suplementaria. El criterio para la selección de la mezcla óptima se basó en encontrar una combinación con el menor costo posible y la menor participación de la harina de lupino, pues su amargor afecta el sabor de la mezcla, mayor proporción de harina de quinua y concentraciones intermedias para las harinas de arroz y maíz, de forma que la mezcla no tuviese aminoácidos limitantes y el sabor del producto se aceptara. Con estas restricciones se trabajó introduciendo las cantidades en la Macro Solver de la planilla electrónica Excel del Paquete Window 2000 según se muestra en la tabla I.

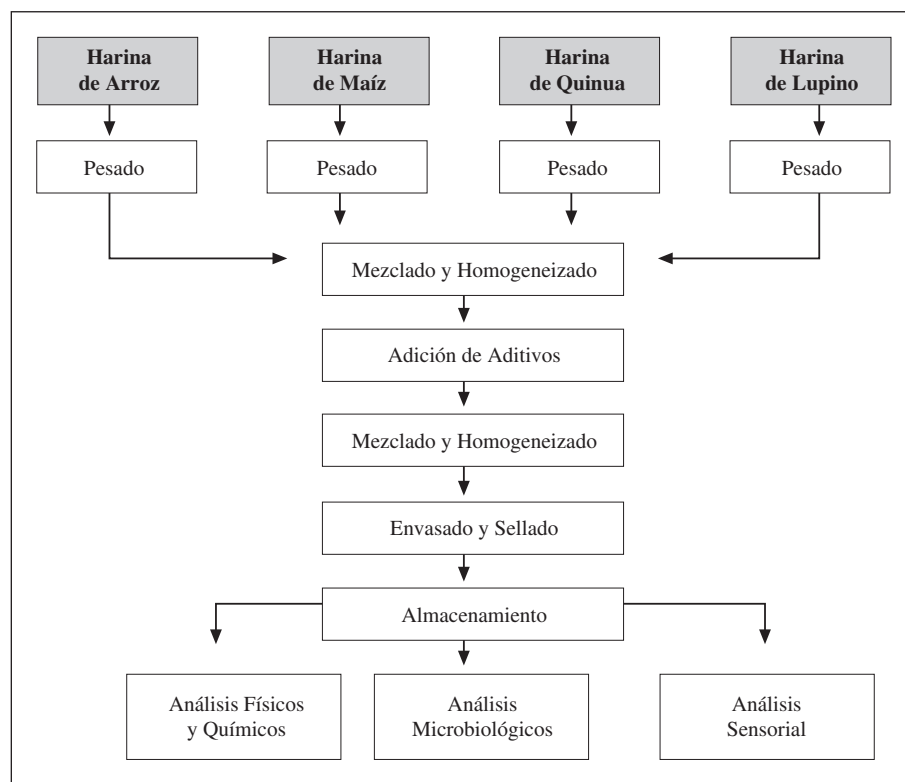


Fig. 1.—Diagrama de flujo de la elaboración de las mezclas dulce y postre.

Con estos datos, y teniendo en cuenta los contenidos aportados de aminoácidos por cada una de las harinas, según FAO/OMS²⁴, se diseñaron dos formulaciones correspondiente a un producto sólido denominado “mezcla dulce” y a un producto semisólido denominado “mezcla postre”, con la finalidad de seleccionar la mejor variante para ofrecer productos con calidad sensorial aceptable a los portadores celíacos.

Las muestras se envasaron en bolsas multicapas de papel Kraft (de 300 g para la mezcla dulce y 20 g para la mezcla postre) rotuladas, selladas con cinta adhesiva de PVC y colocadas en cajas de cartón, almacenadas a temperatura ambiente ($T = 20 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$), en lugar fresco y seco, durante 90 días. Se realizaron los análisis siguientes: composición bromatológica²⁵ y microbiológica²⁶, al inicio y término del estudio. La evaluación sensorial se realizó al comienzo del estudio y posteriormente a los 30, 60 y 90 días.

Determinación cuantitativa de prolaminas

Se realizó la determinación de gliadina a las harinas de quinua y lupino mediante el método de análisis de alimentos para celíacos, Enzimoimmunoensayo Competitivo ELISA, empleando anticuerpos policlonales, basados en la técnica desarrollada por Chirido²⁷, el que presenta un límite de detección de 0,1 mg de gliadina por cada 100 gramos de muestra.

Evaluación microbiológica

Se realizaron análisis a las harinas (arroz, maíz, quinua y lupino) y a las mezclas de harina estudiadas, siguiendo los procedimientos establecidos para las determinaciones de: recuentos de aerobios mesófilos, *Salmonella*, coliformes y *Escherichia Coli*, *Staphylococcus Aureus*, mohos y levaduras²⁶. Los resultados se compararon con los límites establecidos en el R.S.A²⁴.

Perfil aminoacídico de la mezcla

Las mezclas, dulce y postre, al término del estudio de almacenamiento por un tiempo de 90 días se analizaron por HPLC con derivatización precolumna, el procedimiento llevado a cabo consistió en pesar aproximadamente 2 mg de proteína, de cada mezcla. Se hidrolizaron a 120 °C con HCl 1M por 24 horas. Las muestras se llevaron a sequedad y se disolvieron en un tampón borato pH = 9,0. Se tomó una alícuota y se derivatizó con el reactivo etoximetilmalonato de dietilo, finalmente se inyectó al HPLC, el cálculo de cada aminoácido se hizo por comparación con un estándar interno, ácido amino butírico²⁸, con el fin de comparar los resultados con la cantidad de aminoácidos entregados en la formulación del Solver y con el requerimiento establecido para niños de 6 a 24 meses de vida, según el

patrón FAO/WHO²⁹. Inicialmente se calculó el aminoagrama de las mezclas, a partir de los datos teóricos, para luego ser comparadas con los valores reales, de modo de definir correctamente el complemento proteico de los productos.

PDCAAS

En la determinación de la Puntuación de los Aminoácidos de las proteínas corregidas según su Digestibilidad (PDCAAS) se consideraron los aminoácidos limitantes de las mezclas, postre y dulce, y los requerimientos según el patrón FAO²⁴ para los niños menores de 24 meses. La relación se obtuvo con la fórmula siguiente^{29,30,31}.

$$\text{AAS} = \frac{\% \text{ de aminoácidos de la proteína ensayada}}{\% \text{ del requerimiento del aminoácido correspondiente}}$$

El cálculo de la cantidad de aminoácidos sin corregir (AAS), multiplicado por la digestibilidad teórica de la mezcla, para los cereales y leguminosa, es el valor del PDCAAS. La digestibilidad estimada fue: Q = 80%, M = 81%, A = 87% y L = 76%, según Olivares²¹ y FAO³².

Evaluación sensorial

Pruebas preliminares: Para seleccionar los productos así como definir aspecto, olor, sabor y textura, se realizaron pruebas preliminares de diferentes formulaciones, con la participación de jueces semientrenados seleccionados entre los alumnos de la carrera de Ingeniería en Alimentos de la Universidad de Antofagasta, las que a través del Solver se iban analizando y ajustando sus contenidos. Adicionalmente se realizaron pruebas preliminares de aceptación o rechazo con niños entre 12 y 24 meses de edad para definir el dulzor del producto sólido (queque), y del semisólido (un postre hecho con agua o leche). Las respuestas de los infantes a través de expresión facial, se tomaron como juicios para mejorar el producto e introducir los cambios en las restricciones del Solver.

Prueba de aceptabilidad de jueces semientrenados: Se confeccionaron los procedimientos de evaluación sensorial (PES), mediante el diseño de una escala de atributos de 1 a 10, asignando un factor de ponderación de acuerdo a la importancia referente de cada una de las características sensoriales del producto, para los atributos generales: aspecto visual, olor, color, sabor, textura, y los específicos: tipicidad, grumosidad, consistencia. Según la metodología descrita por Torricella³³, se determinó la puntuación total y la evaluación cualitativa de las diferentes mezclas como excelente (17,5-20,0), bueno, (15,4-17,4), aceptable (11,2-15,3), regular (7,2-11,1) y mala (< 7,2).

Prueba de aceptabilidad en niños: La evaluación de la aceptación o rechazo de los alimentos se realizó en

dos jardines infantiles de Antofagasta con 30 niños menores de 24 meses, a través de fotografías tomadas al momento de degustar el producto. Se compararon los resultados y se eligió la formulación que mostraba una mejor respuesta.

Análisis estadístico de resultados

Todos los análisis de las muestras se realizaron al menos por duplicado; presentándose como valores medios (\bar{X}) y sus respectivas desviaciones típicas (S), con un nivel de confianza del 95 %. Las evaluaciones estadísticas de los resultados, referidas a estadígrafos más comunes de comparación, se efectuaron utilizando la hoja de Cálculo de Microsoft Excel versión 2000. Para definir la mezcla a través de la programación lineal se ocupó la función Macro Solver de la Hoja de Cálculos de Excel versión 2000. Inicialmente se calculó el aminoácido de las mezclas, a partir de los datos teóricos, para luego ser comparadas con los valores reales y definir correctamente el complemento proteico de los productos.

Resultados

Análisis de la materia prima

Los resultados obtenidos en la evaluación de las materias primas Arroz, Lupino, Maíz y Quinoa para los análisis bromatológicos, se muestran en la tabla II, el contenido de proteínas de la harina de lupino (40,82 %) resultó ser mayor a la quinoa, el maíz y el arroz en 3,8; 5,4 y 5,8 veces respectivamente, corroborado por Schmidt-Hebbel¹⁸, que plantea que los aportes de proteínas del lupino están entre 36,7 y 42,5%, pero es de menor calidad que la quinoa por faltarle la histidina, aminoácido esencial para el crecimiento de los niños^{19,23}. El contenido de lípidos para la harina de lupino estudiada es de 10,53%, correspondiente con los intervalos descritos por Alonso³⁴ de un 8 a 12%.

En cuanto a la harina de quinoa, los valores determinados de la proteína (10,71%), los lípidos (4,20%) y los

hidratos de carbono (82,45%), estuvieron por encima de los valores descritos por Tapia²³ quien señaló cantidades de 9,1; 2,6 y 72,1%, respectivamente. La diferencia presentada pudo estar influenciada por el material genético, el estado de madurez, la fertilidad del suelo y los factores climáticos. La cantidad de cenizas y fibras para la quinoa fue inferior a lo expresado por FAO³² quien indicó un valor de 3,0 y 2,1%, respectivamente. Por otra parte, la composición proximal del grano de quinoa presentó una variación que se encontró dentro de los límites mínimos entregada por FAO³² para proteínas, lípidos y ENN de 11,0; 5,3 y 53,5%, respectivamente.

Los resultados de la harina de arroz, indicaron para los hidratos de carbono 89,7%, la cantidad de proteínas estuvo entre un 5 a 14% y los contenidos de cenizas y fibras, mostraron valores entre 0,5 y 0,3%.

La harina de maíz presentó un contenido de grasa inferior al 3,8% informado por FAO³². La porción de proteínas superó al 7% en base seca. Los hidratos de carbono estuvieron por encima del 81,1% de acuerdo a lo informado por Nieto y col¹⁹, mientras que los valores de las cenizas y fibras se mantuvieron de forma similar en proporción de 1,3 y 1,1%, respectivamente.

Los resultados de prolaminas (n = 12) expresados como mg de prolaminas por 100 gramos de alimento, para el lupino fue de 4,5 mg/100 g de muestra y para la quinoa se informó como no detectable (nd) por ser inferior a 0,1 mg/100 g según lo indicado por Chirido y cols.²⁷ por lo que ambas harinas se encuentran por debajo de 20 ppm que es el límite máximo establecido en la Norma Codex³⁶.

Evaluación microbiológica

Para las harinas de quinoa, maíz y lupino no se detectó presencia de mohos, siendo de 10² col/g para la harina de arroz; el recuento de levaduras fue para (A) = 10¹ a 10³; (Q) = 10¹ a 2*10³; (M) = 10¹ a 2*10³; (L) = 1,5*10³ estando todas las harinas por debajo de 5x10³ establecido por el RSA²⁴. Ninguna de las harinas presentó coliformes totales ni salmonella, por lo que las harinas tuvieron la calidad adecuada para la elabora-

Tabla II
Composición química de las harinas (n = 3)

Análisis (%)	Harina*			
	Arroz	Lupino	Maíz	Quinoa
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$
Proteína	7,04 ± 0,61	40,82 ± 0,57	7,61 ± 0,18	10,71 ± 0,21
Lípidos	2,25 ± 0,00	10,53 ± 0,00	3,33 ± 0,00	4,20 ± 0,00
Cenizas	0,57 ± 0,01	3,48 ± 0,01	0,76 ± 0,00	1,30 ± 0,00
Fibra	0,44 ± 0,07	3,71 ± 0,21	1,15 ± 0,11	1,34 ± 0,18
E.N.N.	89,70	41,46	87,15	82,45

*Datos en base seca. $\bar{X} \pm S$: valor medio ± desviación típica; ENN: extracto no nitrogenado.

Tabla III
Proporciones de harinas en la elaboración de la mezcla, dulce y postre, para seleccionar la mezcla óptima

Mezcla Dulce			Mezcla Postre		
Proporción A:Q:L:M	Proteína %	Aminoácido limitante	Proporción A:Q:L:M	Proteína %	Aminoácido limitante
20:33:15:20	13	HIST, LIS, TRIP	15:35:25:15	16	HIST, LIS, TRIP
25:32:15:25	13	HIST, LIS, TRIP	13:30:24:15	15	HIST, LIS, TRIP
23:36:15:23	13	LIS, TRIP	15:25:22:15	14	HIST, LIS, TRIP
25:34:12:26	12	LIS, TRIP	13:25:15:15	10,5	HIST, LIS
25:34:12:26	9,5	Ninguno	13:27:15:15	7	Ninguno

(A): Arroz; (Q): Quinua; (L): Lupino; (M): Maíz. (HIST): Histidina; (LIS): Lisina; (TRIP) Triptófano.

ción de los alimentos infantiles.

Los resultados obtenidos para el conteo de *Salmonella sp.* en 25 g fueron negativos para la mezcla dulce y postre, el recuento de Aerobios Mesófilos UFC/g. fue $< 3 \times 10^3$ para la mezcla dulce y $< 1 \times 10^3$ para la mezcla postre; el recuento de *Staphylococcus aureus* UFC/g $< 10^3$ para ambas mezclas; el recuento de mohos y levaduras fue de 3×10^2 para la dulce y 5×10^2 para la postre, el recuento de coliformes totales fue negativo para la mezcla dulce y $< 1 \times 10^4$ para la postre; todos los valores de los índices microbiológicos se encontraron por debajo de los límites mínimos exigidos según el RSA²⁴, por lo que ambas formulaciones, resultaron aptas para el consumo de los niños menores de 24 meses.

Resultados con la programación lineal

La composición de las diferentes mezclas con el propósito de seleccionar la mezcla óptima, para cada uno de

los productos en estudio, según los resultados obtenidos en la Programación lineal se observa en la tabla III.

La mezcla dulce de composición (25:34:12:26) y la mezcla postre de composición (13:27:15:15), se seleccionaron porque cumplieron con las exigencias de las normas del Codex para regímenes alimentarios especiales^{35,36} cuya calidad proteica no debe ser inferior al 70% del patrón de la FAO²⁴. La cantidad de harina de lupino se adicionó con un valor $\leq 15\%$ porque a mayor cantidad el sabor de la mezcla se afectaba en relación al amargor. Solo se realizaron mezclas dulces porque el sabor salado acentúa el amargor del lupino. Se optó por no dejar que la mezcla tuviese aminoácidos limitantes. Además, estas mezclas cumplieron con los requisitos prefijados: menor participación de la harina de lupino (L), mayor proporción de harina de quinua (Q) y un contenido intermedio para las harinas de arroz (A) y maíz (M).

Del análisis de la Macro del Solver se obtuvo el informe de respuesta, límites y sensibilidad que se recogen en la tabla IV, indicando que las cantidades

Tabla IV
Informe de límites y sensibilidad de las mezclas y costos por kg de producto arrojado por el solver

Celdas cambiantes	Mezcla Dulce		Mezcla Postre	
	Proporción A:Q:L:M		Proporción A:Q:L:M	
	25:34:12:26		13:27:15:15	
	Valor Igual	Gradiente reducido	Valor Igual	Gradiente reducido
% de agregado Arroz	0,25	973,00	0,13	973,00
% de agregado Quinua	0,34	0,00	0,27	0,00
% de agregado Lupino	0,12	0,00	0,15	0,00
% de agregado Maíz	0,26	340,00	0,15	540,00
Celda Objetivo	Valor Igual		Valor Igual	
Costo US/ kg (según Solver)	2,70		1,77	
Costo Formulación Final US/kg				
Mezclas de Harinas	2,62		1,24	
Aditivos	0,10		1,20	
Mezcla de Harinas + Aditivos	2,73		2,43	

(A): Arroz; (Q): Quinua; (L): Lupino; (M): Maíz.

Tabla V

Contenido de los aminoácidos esenciales para las harinas y para la formulación mezcla, dulce y postre, en comparación con el patrón FAO. Composición de aminoácidos (g/100 g muestra)

Aminoácidos Esenciales	Harinas				Mezcla Dulce			Mezcla Postre		
	Q	A	L	M	Patrón*	Cálculo teórico según mezcla	Según HPLC	Patrón*	Cálculo teórico según mezcla	Según HPLC
Fenilalanina-Tirosina	12,0	5,0	9,3	4,7	0,599	1,074	1,17	0,441	1,016	0,79
Histidina	4,6	2,1	0,0	2,6	0,181	0,256	0,19	0,133	0,182	0,18
Isoleucina	7,0	4,1	4,1	4,0	0,266	0,607	0,48	0,196	0,537	0,33
Leucina	7,3	8,2	6,4	12,5	0,627	0,971	1,03	0,462	0,821	0,62
Lisina	8,4	3,8	4,5	2,9	0,551	0,651	0,55	0,406	0,586	0,40
Metionina-Cisteina	12,5	2,2	2,5	2,0	0,238	0,656	0,25	0,175	0,558	0,22
Treonina	5,7	3,8	3,3	3,8	0,323	0,511	0,60	0,238	0,445	0,40
Triptófano	1,2	1,1	1,1	0,7	0,105	0,131	0,07	0,077	0,120	0,06
Valina	7,6	6,1	3,7	5,0	0,333	0,664	0,61	0,245	0,559	0,41

*Tomado de: FAO/OMS (1985). (A): Arroz; (Q): Quinua; (L): Lupino; (M): Maíz.

de Q, L, M y A que conforman las mezclas seleccionadas según tabla III, cumplían con el porcentaje de proteína, del total recomendado para el día y propuesto a suplementar (15%). Para la mezcla dulce, se obtuvo un 97% del total de la formulación, y el resto, 3%, correspondió a los demás ingredientes y para la mezcla postre, se obtuvo un 70% y la diferencia con respecto al 100%, a los otros componentes de la formulación.

En relación al costo, según tabla IV, la mezcla dulce arrojó a través del Solver un costo por kg de producto de US 2,70, y para la mezcla postre de US 1,77 teniendo en cuenta sólo las harinas en cada caso, con estos valores y la ayuda de una planilla en Excel se obtuvo el costo de la mezcla final de ambas formulaciones considerando además el resto de los ingredientes siendo US 2,73 para la mezcla dulce y US 2,43 para la mezcla postre.

Perfil granulométrico

El perfil granulométrico realizado a las mezclas al final del estudio de almacenamiento arrojó que el 40,6; 20,5 y 31,6% de las partículas de la mezcla postre y el 30,6; 25,5 y 28,9 % de la mezcla dulce, quedaron retenidas en los tres primeros tamices de 212, 150 y 106 µm, respectivamente. La granulometría que se utiliza para niños menores de 6 años debe estar entre 200 y 65 Mesh^{31,35}, encontrándose las mezclas dentro de este intervalo.

Perfil aminoacídico

La composición de aminoácidos obtenidos para las harinas y las mezclas de harinas seleccionadas se

muestra en la tabla V, en forma teórica (inicio del almacenamiento) y el perfil aminoacídico efectuado por HPLC (realizado a los 90 días de elaborada la mezcla), comparándolos con los requerimientos de los niños de 6 a 24 meses FAO²⁴.

Para ambas mezclas, dulce y postre tabla V, al inicio del almacenamiento la cantidad de aminoácidos resultó ser superior que a los 90 días, encontrándose un valor inferior entre la planilla y el perfil aminoacídico sólo para el triptófano. La cantidad de aminoácidos que entregó el perfil para la mezcla dulce y postre, de un 9,5% y un 7% de proteína al día, respectivamente, formulado para un producto suplementario, fue inferior a los valores entregados inicialmente por el Solver, esto fue favorable porque permitió concebir la formulación y a pesar de las posibles degradaciones que hubiera, se mantuvo dentro de lo recomendado por FAO/OMS²⁴, a excepción del triptófano.

Se logró que las mezclas, dulce y postre, sobrepasaran levemente el 15% a suplementar de la dieta proteica diaria (19 g de proteínas^{19,21}), alcanzando entre un 16 y 17%.

Resultados de la digestibilidad a través del PDCAAS

Para el cálculo se utilizó el aminoácido con valor límite de ambas mezclas, Triptófano (tabla V). El PDCAAS para la mezcla dulce y postre, fue de 0,81 y 0,67 respectivamente, ya que en el cálculo se utilizó un valor de digestibilidad supuesto de 100% señalado por Meyhuay³¹ quien indicó, que al aplicar un tratamiento térmico a las harinas, se obtiene una mejor concentración de aminoácidos desapareciendo prácticamente los aminoácidos limitantes y se mejoran los atributos sensoriales.

Tabla VI
Evaluación sensorial

Producto evaluado	Escala facial	Puntaje	Frecuencia	S	Z	f(Z)
Postre sabor plátano	Me gusta	3	19	0,85	0,56	0,7123
	No me gusta	1	6	0,85	-1,78	0,0375
	Me gusta	3	18	0,90	0,62	0,7324
	No me gusta	1	7	0,90	-1,60	0,0548
Queque	Me gusta	3	25	0,75	0,45	0,6736
	No me gusta	1	5	0,75	-2,24	0,0126

Evaluación sensorial

La mezcla dulce tuvo una aceptación favorable, en forma de un queque (producto propuesto por los Jardines Infantiles evaluados) y la mezcla postre en dos variantes con agua o con leche (colado con sabor a plátano). La evaluación realizada a los niños entre 1 y 2 años arrojó los resultados que se muestran en la tabla VI.

Se aplicaron pruebas de hipótesis para evaluar la aceptación o rechazo de los productos de la tabla VI de un promedio de 27 niños encuestados, las hipótesis planteadas fueron:

- H_0 : $p \geq 0,6$; el producto es aceptado
 H_1 : $p < 0,6$; el producto es rechazado

Las hipótesis se compararon con la probabilidad $f(Z)$, dando como resultado que los tres productos fueron aceptados por el grupo objetivo, obteniendo porcentajes mayores al 60%.

Los resultados obtenidos de la evaluación sensorial realizada por los jueces semientrenados para los tres productos: mezcla dulce, mezcla postre (agua y leche) presentaron una puntuación total de 13,4; 12,5 y 13,0; respectivamente, que corresponden a la clasificación de los productos en el término "Aceptable". Los jueces señalaron falta de "sabor", pero la cantidad de dulzor presente en ambos productos era ideal para los infantes ya que cuando están formando sus hábitos y preferencias alimentarias no es recomendable un alto consumo de azúcar, porque su alta densidad calórica, produce sensación de saciedad, saturan rápidamente la capacidad gástrica del infante y llevan al rechazo de las comidas regulares⁹.

Conclusiones

Se desarrollaron dos formulaciones de alto contenido proteico como suplemento alimenticio a través de un procedimiento tecnológico de bajo costo a partir de harinas de quinua, lupino, maíz y arroz para ser ingerida por niños que padecen la enfermedad celíaca de 6 a 24 meses de edad.

Los resultados obtenidos al final del estudio de almacenamiento sobre el contenido de proteínas de las

mezclas (postre y dulce) fue de 12,63 y 12,60% y el perfil aminoacídico de las mezclas, realizado por HPLC corroboró que la cantidad aportada por los productos, en cuanto a los aminoácidos esenciales, satisfacía los requerimientos del patrón de la FAO para el 15% establecido de proteínas a suplementar diariamente, descontando el triptófano.

La cantidad de prolaminas determinadas a las harinas resultaron inferiores a 20 ppm (mg de gliadina/100 g de muestra), lo que implica que pueden ser utilizadas sin riesgos para la salud de este grupo poblacional que padece la enfermedad celíaca.

Las propiedades sensoriales de textura, sabor, aspecto y olor evaluadas por jueces semientrenados quedaron dentro de la calificación de "Aceptable" durante el período de almacenamiento por 90 días. La evaluación sensorial realizada a infantes menores de 24 meses indicó que más del 60% "Aceptó" los productos evaluados.

Las evaluaciones microbiológicas y sensoriales realizadas a las harinas durante un período de 90 días demostró que ninguna de las dos mezclas, dulce y postre, tuvieron problemas que pudieran afectar la calidad del producto final, por lo que los procedimientos realizados y la elección del envase de papel Kraft se estimaron adecuados.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo sostenido mediante la cooperación financiera brindada por la Corporación de Ayuda al Ser Desnutrido (CORASEDE), ciudad de Calama, Chile, a través del Convenio de Cooperación Técnica con el Departamento de Alimentos de la Universidad de Antofagasta, Chile.

Referencias

- Hodgson M. Manual de Pediatría: Alimentación infantil. Editores Guiraldes C. y col. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. 2004.
- Olivera J. Alimentación del niño de 2 a 6 años: Los comedores escolares. *Sociedad Vasco Navarra de Pediatría* 2000; 34 (2): 85-89.

3. Cerezal P, Carrasco A, Pinto K, Romero N, Arcos R. Suplemento alimenticio de alto contenido proteico para niños de 2 a 5 años. Desarrollo de la formulación y aceptabilidad. *Interiencia* 2007; 32 (12): 857-864.
4. Del Castillo V, Lescano G, Armada M. Formulación de alimentos para celíacos con base en mezclas de harinas de quínoa, cereales y almidones. *Nut Hosp* 2009; 59 (3): 332-336.
5. Argüelles F. Las Proteínas en la Alimentación del lactante. Mesa redonda: Avances en Nutrición Pediátrica. Revista de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura, España. *Vox Paediatrica* 2003; 11 (1): 22-25.
6. Castillo C. Alimentación del niño menor de un año. Editor Laboratorios Wyeth inc. Santiago, Chile. 2000.
7. MINSAL. Norma de Alimentación del niño menor de 2 años. Editores Castillo C. y col. División de Rectoría y Regulación Sanitaria, Departamento de Salud de las Personas, Programa de Salud del Niño. Ministerio de Salud, Chile. 2000.
8. Goggins M, Kelleher D. Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (8 Suppl.): S2-17.
9. Araya M. Enfermedad celíaca. En: Meneghello J, ed. Pediatría práctica en diálogos. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2001; 756-8.
10. Mowat AM. Coeliac disease-a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet* 2003; 361: 1290-92.
11. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Gualdini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40 (1): 1-19.
12. Araya M. Mejorar el manejo de la enfermedad celíaca. Un desafío urgente. *Revista Médica de Chile* 2006; 134 (3): 361.
13. Ciclitira P. Gluten-free diet-What is toxic? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19 (3): 359.
14. González de Pino M. Cuidados para niños y adolescentes celíacos y sus Familias. Editorial Universidad de Alicante. Provincia de Alicante España. 2004.
15. FAO. Reunión técnica y taller de formulación de proyecto regional sobre nutrición humana en base a cultivos andinos. Programa de cultivos andinos, Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Provincia de Arequipa. Universidad Nacional del Altiplano, Provincia de Puno. Arequipa, Perú. 1998.
16. Golz T, Lupino. Editor D. Aakre. Instituto para el Desarrollo del Negocio y la Industria NDSU, Servicio de extensión de NDSU, Universidad del Estado de Dakota del Norte. EE.UU. 2004.
17. FAO. El maíz en la nutrición humana. Colección FAO: Alimentación y nutrición No. 25 ISBN 92-5-303013-5. Roma, Italia. 1993.
18. Schmidt-Hebbel H. Tabla de composición química de alimentos chilenos. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Santiago, Chile. 1985.
19. Nieto C, Vimos C, Monteros C, Caicedo C, Rivera C, Noriega A, Suquilanda M. Manual de producción de quinua del Ecuador. Editores Escuela Radiofónicas populares del Ecuador (ERPE), Gesellschaft für technische Zusammenarbeit (GTZ), Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA), Instituto Nacional autónomo de Investigaciones Agropecuarias (INIAP). Quito, Ecuador. 2001.
20. OPS. Nutrición y alimentación del niño en los primeros años de vida. Editores O'Donnell y col. Organización Panamericana de la Salud. Washington, EE.UU. 1997.
21. Olivares S. Necesidades nutricionales y calidad de la dieta: Manual de auto instrucción. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Santiago, Chile. 1993.
22. R.S.A. Registro Sanitario de los Alimentos. Título XV: De los alimentos farináceos". Decreto Supremo No. 977, que aprueba el Reglamento Sanitario de los Alimentos. Editorial Ministerio de Salud. Identificación como Norma DTO-977, Última Modificación: DTO-287, Salud 18-02-2002. Santiago, Chile. 2002.
23. Tapia M. Cultivos andinos subexplotados y su aporte a la alimentación. Segunda edición. Editorial FAO, Oficina Regional para América Latina y el Caribe. Santiago, Chile. 1997.
24. FAO/OMS. Necesidades de Energía y proteína. Informe de la Reunión Consultiva Conjunta de Expertos de la FAO/OMS/UNU. Ginebra. 1985
25. ISP. Manual: métodos de análisis fisicoquímicos de alimentos, aguas y suelos. Instituto de Salud Pública, Subdepartamento Laboratorios del Ambiente. Editorial Ministerio de Salud. Santiago, Chile. 1998
26. Villaruel O. Manual de técnicas microbiológicas para alimentos y agua. Ministerio de Salud. Andros. Santiago, Chile. 1998, 146 pp.
27. Chirido F, Fossati A. Optimization of competitive ELISA for quantification of prolamins in food. *Food Agric Immunol* 1995; 7 (4): 333-343.
28. Alaiz M, Navarro J, Giron J, Vioque E. Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with diethyl ethoxymethylenemalonate. *J Chromatography A* 1992; 591 (1-2): 181-6.
29. FAO/WHO. Protein Quality Evaluation. FAO Food and Nutrition Paper 51. Roma, Italia. 1991, 207 pp.
30. Schaafsma G. The Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score. *J Nutr* 2000; 130: 1865-7.
31. Meyhuay M. Proceso Quinua: Métodos de desaponificación de Quinua. Instituto de Desarrollo Agroindustrial. Lima, Perú. 2000, 37 pp.
32. FAO. Composición química y valor nutricional del grano de quinua y derivados. Instituto de Desarrollo Agroindustrial. Editor AGSI/FAO. Roma. 2004. Web: <http://www.fao.org/inpho/compnd/text/ch11-02.htm>.
33. Torricella, R.; Zamora, E. y Pulido, H. Evaluación sensorial aplicada a la investigación, desarrollo y control de la calidad en la industria alimentaria. Instituto de Investigación para la Industria Alimentaria. La Habana, Cuba. 1989.
34. Alonso J. Lupino: Una alternativa para la alimentación humana y animal. Editorial Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, CORPOICA. Bogotá, Colombia. 1997.
35. Codex Stan 74. Comisión del Codex Alimentarius. Norma del Codex para alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños. Codex Stan 74-1981, última enmienda 1991.
36. Codex Stan 118. Comisión del Codex Alimentarius. Norma del Codex para alimentos exentos de gluten. 1979, última enmienda.

Original

Desarrollo de producto sobre la base de harinas de cereales y leguminosa para niños celíacos entre 6 y 24 meses; II: Propiedades de las mezclas

P. Cerezal Mezquita¹, V. Urtuvia Gatica², V. Ramírez Quintanilla² y R. Arcos Zavala³

¹Ingeniero Civil Químico. Especialista en Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Doctor en Ciencias Técnicas (Mención Alimentos). Profesor Asociado del Departamento de Alimentos. Facultad de Recursos del Mar. Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile. ²Ingeniera en Alimentos. Titulada de la Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile. ³Director de la Corporación de Ayuda al Ser Desnutrido (CORASEDE). Calama. Región Antofagasta. Chile.

Resumen

Las formulaciones alimenticias de alto contenido proteico, aportado por una mezcla de harinas a partir de dos cultivos andinos, quinua (*Chenopodium quinua Willd*) y lupino (*Lupinus albus L.*), con dos cereales tradicionales maíz (*Zea mays L.*) y arroz (*Oryza sativa L.*), conllevaron a la preparación de una “mezcla dulce” para la elaboración de queques y otra “mezcla postre” saborizada con plátano, que puede ser preparada con agua o con leche, constituyeron una buena alternativa como suplemento alimenticio para la nutrición de niños entre 6 y 24 meses que sufren la enfermedad celíaca, ya que contribuyen al mejoramiento de la calidad de la proteína, por compensación de los aminoácidos esenciales, son de bajo costo y permite un aumento en la disponibilidad de productos para los niños intolerantes al gluten. Se realizó la evaluación de algunas propiedades físicas, químicas, reológicas, mecánicas y de fluidez, así como el color de estas mezclas para un período de conservación de 90 días. Al finalizar el almacenamiento, la mezcla dulce resultó ser de “poco flujo” y la mezcla postre pasó de “poco flujo” a “flujo fácil”. La viscosidad para la mezcla postre, con sus dos tipos de diluyentes, agua y leche, presentó un comportamiento de fluido pseudoplástico. Se pudo estimar que el tiempo de vida útil de las mezclas sería de 9 meses antes de llegar al límite de rancidez (10 mEq de oxígeno/kg de grasa, que inhabilitaría el producto para el consumo). Las coordenadas de color CIEL*a*b* no presentaron diferencias significativas manteniéndose el color en una tonalidad “beige”.

(Nutr Hosp. 2011;26:161-169)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4939

Palabras clave: Suplemento proteico. Harinas de quinua. Lupino. Maíz y arroz. Niños celíacos. Propiedades físicas, químicas y reológicas.

PRODUCT DEVELOPMENT ON THE BASIS OF CEREAL AND LEGUMINOUS FLOURS TO COELIAC DISEASE IN CHILDREN AGED 6-24 MONTHS; II: PROPERTIES OF THE MIXTURES

Abstract

The nutritional formulations of high protein content, provided by a flour mixture from two Andean cultures, quinua (*Chenopodium quinua Willd*) and lupino (*Lupinus albus L.*), with two traditional cereals, maize (*Zea mays L.*) and rice (*Oryza sativa L.*), entailed to the preparation of a “sweet mixture” for the elaboration of “queques” and another “dessert mixture” flavoured with banana, that can be prepared with water or milk, constituted a good alternative as food supplement for the nutrition of children aged 6 - 24 months who suffer from celiac disease, since they contribute to the quality improvement of the protein, by essential amino acids compensation, they are of low cost and allow an increase in availability of products for gluten-intolerant children. Some physical, chemical, rheological, mechanical and fluidity properties, as well as the color of these mixtures for a period of conservation of 90 days were evaluated. At the end of the storage, the sweet mixture turned out to be of “little flow” and the dessert mixture changed from “little flow” to “easy flow”. Viscosity for the dessert mixture, with its two types of dilutions, water and milk, presented a behavior of pseudoplastic fluid. It was possible to guess that the time of shelf life of the mixtures would be of 9 months before achieving the rancidity limit (10 mEq of oxygen/kg of fat, which would disqualify the product for consumption). The CIEL*a*b* color coordinates did not show significant differences keeping the colour in “a beige” tonality.

(Nutr Hosp. 2011;26:161-169)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4939

Key words: Protein supplement. Quinoa. Lupin. Corn and rice flours. Coeliac disease in children. Physical, chemical and rheological properties.

Correspondencia: Pedro Cerezal Mezquita.

Ingeniero Civil Químico.
Especialista en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.
Doctor en Ciencias Técnicas (Mención Alimentos).
Profesor Asociado del Departamento de Alimentos.
Facultad de Recursos del Mar. Universidad de Antofagasta.
Avda. Universidad de Antofagasta.
02800 Campus Coloso. Casilla 170. Antofagasta. Chile.
E-mail: pcerezal@uantof.cl

Recibido: 5-VIII-2010.

Aceptado: 2-X-2010.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa del intestino delgado por intolerancia al gluten, que resulta en atrofia vellositaria, malabsorción y síntomas clínicos que pueden manifestarse en la niñez y la adultez. La mayor prevalencia de EC se encuentra en aquellas personas con predisposición familiar y está asociada con enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune y hepatitis crónica activa. Al menos 7% de los pacientes con diabetes mellitus tipo I tienen también EC y aquellos con síndrome de Down, entre 5% a 12%.^{1,2,3} En Chile no existen estudios de prevalencia en población general y el aumento de casos en el último tiempo sugiere un elevado número de pacientes subdiagnosticados. Habitualmente se detecta en la infancia en presencia de diarrea crónica, malnutrición, detención en el desarrollo y atrofia de las vellosidades en biopsias duodenales. En los últimos años, se puede determinar con técnicas menos invasivas, con la identificación de anticuerpos en sangre, especialmente los antiendomiso (AE) y antitransglutaminasa (ATG)⁴.

Una dieta sin gluten equivale a la eliminación, en cualquier tipo de alimentos del: trigo, avena, centeno y cebada, así como sus harinas. El celíaco debe basar su dieta en alimentos naturales: legumbres, carnes, pescados, huevos, frutas, verduras, hortalizas y cereales sin gluten, tales como arroz y maíz. Deben evitarse, los alimentos elaborados y/o envasados, ya que es más difícil garantizar la ausencia de gluten⁵. En la elaboración industrial de muchos alimentos como cecinas, quesos, bebidas con color caramelo, chocolates, helados, caramelos, gomas de mascar, caldos, sopas, gelatinas, leches en polvo, yogures se añade gluten como espesante, gelificante, o colorante. Otros productos son elaborados en base a trigo, como son: pastas, productos de panadería y de pastelería, cereales; y tragos derivados de trigo o cebada, como cerveza, whisky y vodka⁶. La EC no debe suponer ningún obstáculo para el desarrollo de una vida normal, aunque el ser celíaco implica una serie de limitaciones, una vez diagnosticada y tratada adecuadamente la enfermedad, deja de ser un problema⁷.

Los suplementos alimenticios en polvos, de alto contenido proteico, diseñados para ser suministrados a niños preescolares de 2 a 5 años, tienen como condición fundamental una fácil preparación para no entorpecer las labores en la cocina doméstica, centros asistenciales de recogida, policlínicos y hospitales, lo que se debe traducir en un bajo esfuerzo físico requerido en su reconstitución una vez que se les adiciona agua o leche para su dilución y son cocinados a bajas temperaturas⁸. En la alimentación complementaria del niño mayor de 6 meses es recomendable que el 20% de las proteínas sean de origen animal, o mezcladas con harinas de cereales, las cuales sean ricas en aminoácidos esenciales y de buena calidad proteica⁹.

Las propiedades reológicas de las harinas y mezclas de harinas inciden directamente en los aspectos sensoriales del producto a elaborar y las propiedades físicas como la densidad aparente y de asentamiento son de utilidad práctica al realizar el control de calidad de alimentos en polvos y permiten determinar si las materias primas pueden mezclarse para ser envasadas en un recipiente predeterminado. Las investigaciones sobre la fluidez de los polvos proporcionan el conocimiento cualitativo y cuantitativo para el diseño de equipos y la predicción de su funcionamiento. Las características de flujo, tiempo y velocidad de vaciado de productos en polvo son de importancia para el manejo y almacenamiento en las industrias agrícolas, alimentarias y farmacéuticas, ya que de ellas depende la facilidad de mezclado, envasado y transporte¹⁰.

El ángulo de reposo es una medida empírica de la fluidez relativa de sólidos particulados y es significativamente influenciada por factores como el contenido de humedad, tamaño de partículas, tiempo de almacenamiento, entre otros¹¹ y es importante para la calidad de consumo de productos que son necesarios preparar a partir de mezclas de polvos que se vierten sobre un líquido. La fluidez del polvo también se ha explicado en términos de la interadherencia o pegajosidad de partículas. Esta última tiende a ocurrir en alimentos con alta concentración de azúcares afectados por la transición vítrea de los azúcares amorfos¹². Los polvos se clasifican de acuerdo al ángulo entre el cono formado por el polvo y la superficie plana que sirve de base al cono. Cuando $\theta < 35^\circ$ se considera como material que fluye libremente, entre 35 a 45° como bastante cohesivo, de 45 a 55° cohesivo y si $\theta > 55^\circ$, como muy cohesivo según Barbosa-Canovas y cols.¹⁰. Otra clasificación es utilizada por Alavi y cols.¹³ quienes indicaron que cuando $\theta < 45^\circ$; se considera fluidez alta para $25^\circ < \theta < 30^\circ$, fluidez media para $30^\circ < \theta < 38^\circ$ y fluidez baja para $38^\circ < \theta < 45^\circ$.

Durante la reconstitución con agua se hidratan las superficies de las partículas humectándolas y se reduce la cohesión entre ellas, de tal modo que permite una penetración más rápida del agua por capilaridad. Los polvos con ángulos de reposo altos tienen mayor probabilidad de hundirse con más dificultad cuando son vertidos en una superficie líquida, debido a su cohesión inherente¹⁴. Los datos obtenidos sobre características friccionales serán útiles en el diseño de la tolva para el flujo por gravedad, puesto que el ángulo de inclinación de las paredes de la tolva o silo debe ser mayor que el ángulo de reposo, para asegurar el flujo continuo del material¹⁵.

El objetivo del presente trabajo fue el estudio de las propiedades físicas, químicas, reológicas y el color durante 90 días de almacenamiento de dos formulaciones alimenticias en polvo, libres de gluten y de alto contenido proteico, aportado por una mezcla de harinas a partir de dos cultivos andinos, quinua (*Chenopodium quinua Willd*) y lupino (*Lupinus albus L*), con dos cereales tradicionales maíz (*Zea mays L.*) y arroz (*Oryza*

sativa L.), originando una mezcla dulce para la preparación de queques y otra mezcla postre saborizada con plátano, que constituyen una alternativa para la alimentación de niños de 6 a 24 meses que sufren la enfermedad celíaca, ya que mejoran la calidad de la proteína, por compensación de los aminoácidos esenciales, e inciden en la diversificación de productos.

Materiales y métodos

Las formulaciones de alto contenido proteico como suplemento alimenticio se desarrollaron a través de un procedimiento tecnológico de bajo costo a partir de harinas de quinua (*Chenopodium quinua Willd*), lupino (*Lupinus albus L*), maíz (*Zea mays L.*) y arroz (*Oryza sativa L.*) para ser consumidas por niños de 6 a 24 meses de edad que padecen EC El porcentaje de harinas que se incorporó a las mezclas, se obtuvo a través de Programación Lineal ocupando la herramienta Macro Solver de la planilla electrónica Excel del Paquete Window 2000, y que fue para la mezcla dulce y la mezcla postre de 25:34:12:26 y de 13:27:15:15 para arroz, quinua, lupino y maíz, respectivamente. Estas formulaciones seleccionadas como óptimas por Cerezal y cols.¹⁶ cumplen con el porcentaje de proteína, del total recomendado por el CODEX para el día y propuesto a suplementar (15%). Para la mezcla dulce, se obtuvo un 97% del total de la formulación con las harinas y el 3% restante correspondió a los demás ingredientes (ácido ascórbico, goma xantana, bicarbonato de sodio, y propionato de sodio) y para la mezcla postre, se obtuvo un 70% para las harinas y la diferencia con respecto al 100%, a los otros componentes de la formulación (fructosa, saborizante de plátano en polvo, sal común y azúcar blanca molida y pulverizada que en algunos países latinoamericanos recibe el término de “azúcar flor”).

Las formulaciones se evaluaron y aceptaron sensorialmente¹⁶, la mezcla dulce se evaluó en forma de un queque y la mezcla postre en dos variantes, con agua o con leche (“colado” con sabor a plátano). Los valores

de los índices microbiológicos se encontraron por debajo de los límites mínimos exigidos según el Reglamento Sanitario de los Alimentos (R.S.A.)¹⁷, por lo que ambas formulaciones, resultaron aptas para el consumo de los niños menores de 24 meses.

Las mezclas cumplieron con las exigencias de las normas del Codex para regímenes alimentarios especiales^{18,19} y con los requisitos prefijados por Cerezal y cols.¹⁶ que responden a: menor participación de la harina de lupino (L), mayor proporción de harina de quinua (Q) y un contenido intermedio para las harinas de arroz (A) y maíz (M). Los análisis bromatológicos obtenidos en el tiempo 0 y 90 días se muestran en la tabla I. Los valores de las proteínas, cenizas y ENN para la mezcla dulce no tuvieron diferencias significativas para $p < 0,05$ durante el estudio de almacenamiento, no así para la mezcla postre en donde hubo diferencias significativas, excepto para las cenizas lo que puede estar influenciado por el resto de los componentes de la mezcla¹⁶

El contenido de proteínas que se muestra para ambas mezclas es superior a la cantidad especificada en el R.S.A.¹⁷ que expresa que debe estar por sobre un 7% de material nitrogenado en base seca.

Estudio de Almacenamiento

Las muestras correspondientes a las formulaciones preparadas de acuerdo a la respuesta del Programa Solver se envasaron en bolsas multicapas de papel Kraft, rotuladas y selladas con cinta adhesiva de PVC, el peso adecuado para el estudio de conservación fue de 300 g para la mezcla dulce equivalente a 2 ½ tazas de harina para la elaboración de 8 queques individuales y de 20 g para la mezcla postre, equivalente a una porción diaria para reconstituir con 174 mL de agua o leche. Las muestras se almacenaron al interior de una caja de cartón en lugar fresco y seco a temperatura ambiente ($20 \pm 5^\circ \text{C}$), con una humedad relativa $< 65\%$, el estudio de almacenamiento se realizó durante 90 días.

Tabla I
Composición química de las mezclas de harinas en base seca ($n = 2$)

Análisis (%)	Mezcla					
	Dulce		$p < 0,05$	Postre		$p < 0,05$
	Tiempo (días)			Tiempo (días)		
	0	90	0	90		
$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$			
Proteína	11,26 ± 0,32	12,60 ± 0,45	NS	10,72 ± 0,15	12,63 ± 0,12	DS
Lípidos	4,01 ± 0,01	2,99 ± 0,00	DS	3,66 ± 0,05	3,60 ± 0,22	NS
Cenizas	2,39 ± 0,04	1,27 ± 0,02	NS	1,26 ± 0,03	2,28 ± 0,01	NS
Fibra	2,32 ± 0,02	1,78 ± 0,02	DS	1,55 ± 0,01	1,62 ± 0,02	NS
E.N.N.	80,03 ± 0,36	81,36 ± 0,31	NS	82,81 ± 0,14	79,87 ± 0,36	DS

$\bar{X} \pm S$: valor medio ± desviación típica, ENN: extracto no nitrogenado. NS: no significativo, DS: diferencia significativa.

Tabla II
Frecuencia de realización de los análisis en el estudio de conservación

Tiempo (días)	Humedad	Índice de peróxido	Color	Actividad de Agua (A_w)	Evaluación sensorial	Viscosidad
0	*	*	*	*	*	
20	*	*	*			
25			*	*		
30	*	*			*	*
35			*			
40	*	*		*		
45			*			
50	*	*				
55			*	*		
60	*	*			*	*
65			*			
70	*	*				
75			*			
80	*	*		*		
85			*			
90	*	*		*	*	

Los análisis de actividad de agua, Índice de peróxido y humedad así como evaluación sensorial, viscosidad y color durante el tiempo de almacenamiento se realizaron con una frecuencia según se muestra en la tabla II.

Humedad y Actividad de Agua (A_w)

La determinación de humedad se realizó por método gravimétrico secando la muestra en estufa de aire a $130 \pm 3^\circ\text{C}$ durante una hora hasta peso constante, el procedimiento se realizó por duplicado y se expresó como porcentaje^{20,21}. La actividad de agua (A_w) se determinó mediante el equipo A_w Sprint TH-500 a temperatura entre 20 y 25°C , una vez calibrado el equipo con las soluciones salinas establecidas de acuerdo a las humedades predeterminadas, se colocó la muestra en la cápsula plástica y se tomaron los resultados de A_w constantes arrojados por el programa Novasina, acoplado al equipo.

Determinación del Índice de Peróxido

Se realizó a través de método volumétrico, el resultado se expresó en mEq de O_2 por kg de grasa^{20,22,23}.

Determinación de la Viscosidad

La mezcla postre se reconstituyó añadiendo los 20g de mezcla postre a 174 mL de agua o leche, se calentó a fuego lento hasta ebullición durante 5 minutos evitando la formación de grumos. La viscosidad (η) se midió a diferentes temperaturas entre 20 y 60°C ,

mediante el equipo viscosímetro rotacional Brookfield mod. DV II+ acoplado a un computador provisto del software Winghamer desarrollado por el fabricante Brookfield²⁴. Las lecturas de viscosidad se expresaron en centipoise (cp).

Densidad Aparente (P_a) y densidad de Asentamiento (P_{as})

Se utilizaron 100g de muestra, para la medición y se expresó en g de producto por mL. de acuerdo a lo indicado por Larrauri y cols.²⁵.

Capacidad de Retención de Agua (CRA)

Se efectuó mediante el procedimiento de Mongeau-Brassard, para 0,33 g de muestra aplicando las modificaciones establecidas por Borroto y cols.²⁶.

Angulo de Reposo, Tiempo y Velocidad de Vaciado

El material para que se pueda comprimir o prensar debe tener una buena fluidez, uno de los parámetros con el cual se mide la capacidad de flujo de las harinas es el ángulo de reposo. Para la realización de esta determinación se tomaron 100 g de harina y se vertieron en un embudo plástico con vástago de 2,9 cm de diámetro a una altura de 10 cm sobre una superficie plana, se midió el tiempo que demoró la caída, posteriormente se determinó el ángulo entre el cono formado por la harina y la superficie. Con la masa, el tiempo y el diámetro de salida del embudo se calculó la velocidad de vaciado^{25,27,28}.

Determinación de Acidez

Se determinó a través de titulación, basándose en una reacción ácido-base. La acidez se expresó en porcentaje de ácido sulfúrico²⁰.

Determinación del Color

Se realizó con el equipo Color Flex Hunterlab, se estandarizó el equipo según procedimiento establecido en el Instruction Manual Hunterlab 11491. A) Estandarización del equipo con el patrón de color negro y posteriormente se colocó el blanco; el software del equipo indicó la condición de iniciación. B) Se colocó la muestra en una cubeta de cristal de cuarzo, la que se tapó con una cubierta negra. C) Se registraron los parámetros L*, a*, b* a través del Software Colorflex. L* indica el grado de claridad-oscuramiento del producto; a* indica color rojo (+) o verde (-) y b* indica color amarillo (+) o azul (-)²². Se realizaron 12 mediciones a razón de una cada minuto.

Las diferencias de color se calcularon en el período de almacenamiento de 90 días de acuerdo a la relación $\Delta E = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$. De igual forma se emplearon las coordenadas polares para determinar el Cromo $C^* = \sqrt{a^{*2} + b^{*2}}$ y el matiz²⁹.

Análisis estadístico de resultados

Todos los análisis de las muestras se realizaron al menos por duplicado y en la mayoría de los casos por triplicado; presentándose como valores medios (\bar{x}) y sus respectivas desviaciones típicas (S). Cada uno de los análisis estadísticos se realizó con un nivel de confianza del 95%.

Los ajustes de los datos para los diferentes gráficos se efectuaron por regresión lineal y polinomial (hasta el 4º orden si fuera necesario), tomando el valor de R² que mayor ajuste presentara, lo que en todo momento dependió del comportamiento de los valores entre la variable dependiente e independiente.

Las evaluaciones estadísticas de los resultados, referidas a estadígrafos más comunes de comparación, fueron efectuadas utilizando la hoja de Cálculo de Microsoft Excel versión 2000.

Resultados y discusión

Estudio de Almacenamiento de las Mezclas Dulce y Postre

Análisis de Humedad y Actividad de Agua

El intervalo de valores de humedad obtenidos (5,67-12,69%) durante el almacenamiento, se encuentra por debajo del 15% establecido por R.S.A.¹⁷, para los productos alimenticios en polvo lo que indica condiciones ópti-

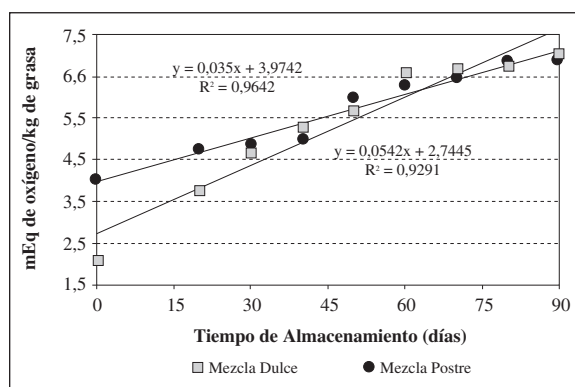


Fig. 1.—Índice de peróxido para las mezclas Dulce y Postre vs Tiempo de Almacenamiento.

mas del envase (bolsas policapas de papel Kraft), sellado y almacenamiento. Con relación a la actividad de agua, después de realizar un análisis de varianza de clasificación simple, no hubo diferencias significativas ($p < 0,05$), pues en estas zonas de Aw (entre 0,54 y 0,58), con los contenidos de humedad asociados a los productos, no favorecen la proliferación de microorganismos.

Análisis del Índice de peróxidos

El índice de peróxidos, se incrementó de manera sostenida con el tiempo, entre ((4,02 y 6,92) y (2,09 y 7,05)) mEq de oxígeno/kg de grasa para las mezclas postre y dulce, respectivamente, encontrándose por debajo del valor crítico de 10 mEq de oxígeno/kg de grasa, donde la rancidez del producto pasa a ser un defecto de importancia¹⁷ mientras que el mejor ajuste para la línea de tendencia correspondió al modelo lineal, con un $R^2 = 0,9642$ para la mezcla postre y un $R^2 = 0,9291$ para la mezcla dulce, según se puede observar en la figura 1. Suponiendo que el comportamiento lineal sea un modelo predictivo y se mantenga en el transcurso del almacenamiento por tiempos superiores a 90 días, se puede inferir que el valor crítico de 10 mEq de oxígeno/kg de grasa sólo se superaría a partir de los 172 días para la mezcla postre y de los 134 días para la mezcla dulce, independientemente de que en el momento de formulación ya las harinas tenían tres meses de elaboradas, por lo que de partir de harinas más frescas, el producto aumentaría el tiempo de durabilidad en cuanto a este índice se refiere.

Análisis de Color

En la tabla III se puede apreciar que los valores de L*, para las mezclas postre y dulce oscilan en torno al 87,77 y 89,69%, con una desviación típica de 0,59 y 0,23 respectivamente, siendo cercanos al valor máximo de $L^* = 100$ correspondientes a colores claros de mayor luminosidad. Los valores cromas (C^*) se mantuvieron en la zona de dispersión de las coordenadas cromáticas, lejos del centro acromático, presentando valores para las mezclas postre

Tabla III
Coordenadas polares para el espacio de color L C* h*

Tiempo (días)	Mezcla							
	Postre				Dulce			
	L*	C*	h	$\frac{a^*}{b^*}$	L*	C*	h	$\frac{a^*}{b^*}$
0	89,19	16,72	88,0	0,035	88,60	16,55	88,3	0,029
20	89,81	16,10	88,4	0,028	88,07	17,45	88,0	0,035
25	89,69	16,36	88,6	0,024	88,18	17,33	88,1	0,033
35	89,22	16,39	87,7	0,041	88,31	17,27	88,7	0,023
45	88,96	16,50	88,5	0,027	88,27	18,06	89,5	0,009
55	88,96	16,85	88,2	0,032	88,01	17,61	88,9	0,019
65	88,36	17,47	88,0	0,036	87,79	17,54	88,7	0,022
75	89,02	17,63	88,7	0,023	87,88	16,48	89,1	0,024
85	87,77	17,01	87,7	0,041	88,13	17,91	89,6	0,039

L* es la luminosidad; C* es el croma; h es el ángulo hue; a*: coordenada de cromaticidad que indica la porción del color rojo (+) al verde (-) y b*: coordenada de cromaticidad que indica la porción del color amarillo (+) al azul (-).

y dulce que van desde 16,10 hasta 18,06 % y con una desviación típica máxima de 0,51. El valor de h para las mezclas postre y dulce se mantuvo en un intervalo de 87,7 a 89,6%, con una desviación típica máxima de 0,54. Estos valores se encuentran dentro del primer cuadrante (0 a 90°) y por su posicionamiento, de acuerdo a la gráfica de color, también denominado espacio de color del CIEL*a*b*²⁹, las mezclas son de color amarillo.

El análisis de varianza realizado a L*, C*, y h no presentó diferencias significativas ($p < 0,05$) para ninguna de las dos mezclas estudiadas en los 90 días de almacenamiento.

Los valores obtenidos de la relación $\frac{a^*}{b^*}$ sobre la tendencia del color, fueron < 1 para todos los tiempos del estudio de conservación, lo que indica un índice de coloración amarilla de las muestras, según lo descrito por Larrauri y cols.³⁰. El color de las mezclas se mantuvo casi constante en el estudio de almacenamiento, dando una tonalidad "beige claro".

En las figuras 2 y 3 se muestran la diferencia de color (ΔE^*) de las mezclas postre y dulce, observándose para los primeros tiempos del almacenamiento una tendencia descendente hasta los 35 días, para luego tomar un comportamiento ascendente que cumplió satisfactoriamente con un modelo polinomial de tercer orden, $R^2 = 0,8484$ y valores del parámetro ΔE^* entre 0,27 y 1,49 para la mezcla postre mientras que para la mezcla dulce, no fue posible ajustar un modelo conveniente por su variación errática pero el valor del parámetro ΔE^* osciló entre 0,76 y 1,59; con tendencia ascendente al final del estudio.

Otras propiedades

Los resultados alcanzados de las materias primas, harina de arroz, lupino, maíz y quinua, acerca de algu-

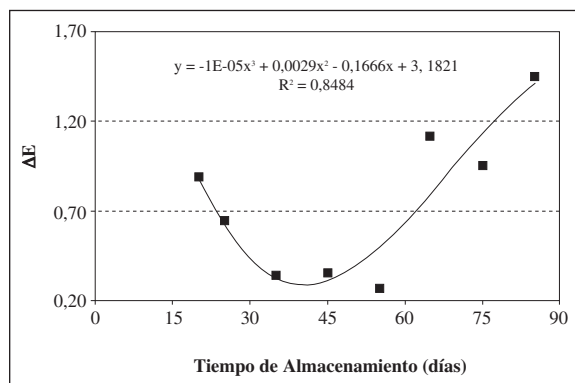


Fig. 2.—Diferencia de color (ΔE) para la mezcla Postre vs Tiempo de Almacenamiento.

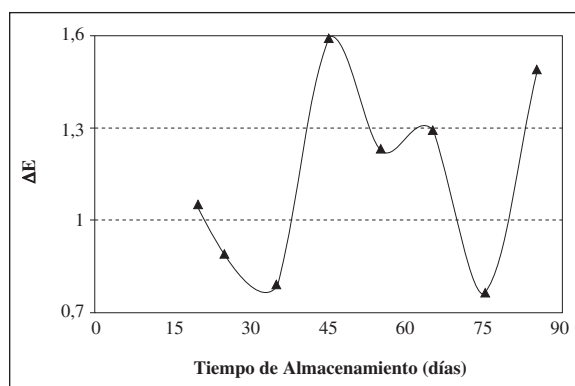


Fig. 3.—Diferencia de color (ΔE) para la mezcla Dulce vs Tiempo de Almacenamiento.

nas de sus propiedades físicas, se muestran en la tabla IV. La harina de maíz tuvo la condición de absorber 4,75 veces su peso en agua, siguiéndole en orden decreciente el lupino, el arroz y la quinua, respectivamente;

Tabla IV
Principales propiedades físicas de las harinas (n = 3)

Características	Harina			
	Arroz	Lupino	Maíz	Quinua
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$
Capacidad de Retención de Agua (g agua/g muestra bs)	2,85 ± 0,05	3,05 ± 0,09	4,75 ± 0,05	2,45 ± 0,05
Sólido Seco %	0,41 ± 0,04	10,30 ± 0,79	0,88 ± 0,41	4,33 ± 0,46
Densidad Aparente (g/mL)	0,67 ± 0,03	0,39 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,46 ± 0,06
Densidad de Asentamiento (g/ mL)	0,74 ± 0,01	0,45 ± 0,02	0,75 ± 0,01	0,58 ± 0,06
Tiempo de Vaciado (s)	5,78 ± 0,10	14,00 ± 1,98	3,23 ± 0,38	27,58 ± 1,06
Velocidad de Vaciado (g/cm ² s)	0,15 ± 0,00	0,05 ± 0,02	0,20 ± 0,05	0,02 ± 0,00
Ángulo de Reposo (°)	33,68 ± 0,43	32,24 ± 0,67	33,24 ± 0,01	31,29 ± 0,21

$\bar{X} \pm S$: valor medio ± desviación típica.

este parámetro tiene relación directa con la concentración de hidratos de carbono y el tamaño de la partícula y a la vez es un índice de higroscopicidad³¹ por lo que es de esperar que productos realizados con estas harinas sean ávidos por captar moléculas de agua.

La densidad aparente y de asentamiento, están relacionadas entre sí y son indicativas de que mientras mayor es el volumen que ocupa el polvo menor será su densidad, la harina de arroz presentó valores de 0,67 y 0,74 g/mL, mientras que la harina de lupino 0,39 y 0,45 g/mL, respectivamente. Se denota que la primera ocupa menor volumen al ser envasada, parámetro por el cual se define el envase a ocupar³². Las otras dos harinas presentaron el mismo comportamiento que la harina de arroz, siendo sus valores de 0,46 y 0,58 g/mL para la harina de quinua y de 0,64 y 0,75 g/mL para la harina de maíz, respectivamente; siendo muy semejante esta última a la harina de arroz. La harina de qui-

nua tuvo un mayor tiempo y menor velocidad de vaciado respecto al resto de las harinas. Sin embargo, el ángulo de reposo de todas las harinas estuvo dentro del intervalo de 30° a 50°, el cual es caracterizado como de "Poco flujo", descrito por Swarbrick²⁷ y Rojas²⁸ y se plantea como valores aceptables para este tipo de producto^{25,33}.

La mezcla dulce presenta diferencias significativas ($p < 0,05$), en los valores de densidad de asentamiento y CRA (tabla V), por consiguiente dicha mezcla no es capaz de retener la misma cantidad de agua durante el período de almacenamiento y si bien, no disminuye de forma absoluta la vida útil, va mostrando signos de degradación lenta. En relación a la mezcla postre, no hubo diferencias significativas ($p < 0,05$) para ningún parámetro, no se pudieron evitar los defectos de higroscopicidad y pegajosidad, debido a la presencia de fructosa. El valor medio de la razón de rehidratación para la

Tabla V
Principales propiedades físicas de las mezclas (n = 3)

Características	Mezcla					
	Dulce			Postre		
	Tiempo (días)		$p < 0,05$	Tiempo (días)		$p < 0,05$
	0	90		0	90	
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
Capacidad de Retención de Agua CRA (g agua/g muestra bs)	3,18 ± 0,08	2,88 ± 0,08	DS	2,28 ± 0,29	2,21 ± 0,07	NS
Densidad Aparente (g/mL)	0,60 ± 0,01	0,66 ± 0,01	NS	0,59 ± 0,01	0,74 ± 0,01	NS
Densidad de Asentamiento (g/ mL)	0,69 ± 0,02	0,81 ± 0,02	DS	0,60 ± 0,01	0,75 ± 0,01	NS
Tiempo de Vaciado (s)	12,59 ± 0,25	9,97 ± 0,37	NS	10,11 ± 4,17	6,61 ± 0,67	NS
Velocidad de Vaciado (g/cm ² s)	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,00	NS	0,08 ± 0,03	0,11 ± 0,01	NS
Ángulo de Reposo (°)	33,80 ± 0,11	32,96 ± 0,95	NS	32,51 ± 3,79	29,24 ± 1,98	NS

$\bar{X} \pm S$: valor medio ± desviación típica, ENN: extracto no nitrogenado. NS: no significativo, DS: diferencia significativa.

mezcla postre, entre el inicio y el final del almacenamiento fue de 1,03 veces mayor, es decir que está entre los valores sugeridos por Larrauri³³ y Bello-Pérez³⁴.

Los resultados sobre el tiempo de vaciado mostrados en la tabla V disminuyeron en y 21 y 35% para las mezclas dulce y postre, aumentando la velocidad de vaciado en un 12,5 y 27% respectivamente. El ángulo de reposo no tuvo diferencia significativa ($p < 0,05$) se considera la mezcla dulce como “Poco Flujo” y la mezcla postre pasó de “Poco Flujo a Flujo Fácil”, según Swarbrick²⁷ y Rojas²⁸.

Acidez

El porcentaje de acidez para ambas formulaciones durante el almacenamiento difirió significativamente para ($p < 0,05$), la mezcla postre presentó un ligero incremento (de 0,423 a 0,521) debiéndose a la acidez que proporcionan los azúcares, mientras que para la mezcla dulce disminuyó (de 0,365 a 0,256), comportamiento que se atribuye al bicarbonato de sodio utilizado en esta formulación. Las mezclas presentaron una acidez por sobre 0,25%, máximo establecido para la harina de trigo en R.S.A.¹⁷.

Viscosidad

El comportamiento de la viscosidad a través del tiempo de almacenamiento se graficó a una velocidad constante de 20 rpm y de los 7 husillos de giro que posee el viscosímetro Brookfield modelo DV-II+, el N° 4 obtuvo un mayor porcentaje de torque y se ocupó para las determinaciones de la viscosidad de la mezcla postre con sabor a plátano, elaborado con agua o leche. En la figura 4 la mezcla postre en leche muestra valores de viscosidad con una tendencia a disminuir entre el tiempo 0 a 60 días, aumentando a partir de los 80 días, mientras que para la mezcla postre en agua, el comportamiento fue más estable durante todo el estudio, los valores cumplie-

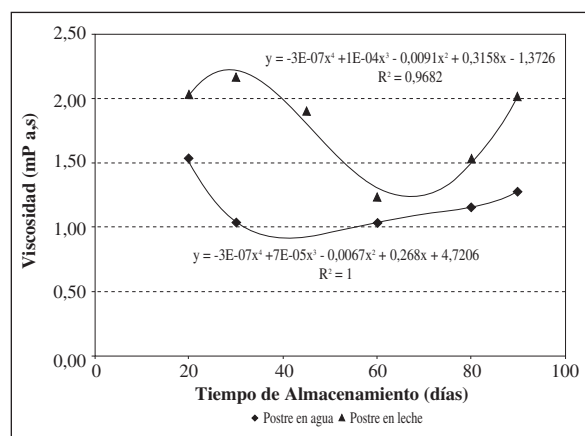


Fig. 4.—Comportamiento de la viscosidad para la mezcla Postre en agua o leche para el Tiempo de Almacenamiento de 90 días.

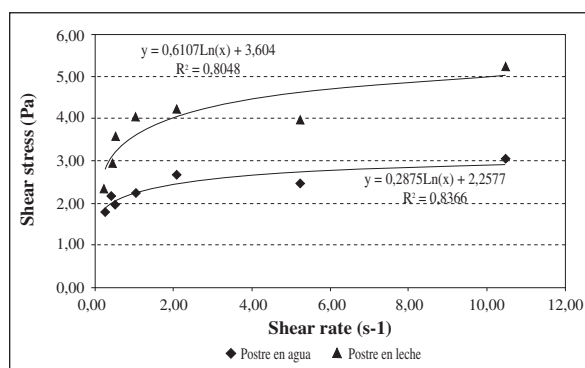


Fig. 5.—Shear stress de mezcla Postre en agua o leche vs Shear rate.

ron con un modelo matemático polinomial de cuarto orden, $R^2 = 0,9682$; y $R^2 = 1$, respectivamente.

Los valores registrados del shear stress (mPa s) se graficaron frente a diferentes valores de shear rate (s^{-1}) para la mezcla postre reconstituida con agua y leche (fig. 5) comprobándose el comportamiento pseudo-plástico con un buen ajuste del modelo logarítmico, $R^2 = 0,8366$ y $R^2 = 0,8048$, respectivamente. Se mantuvo la capacidad viscosa propia de una sémola, lo que se corroboró al momento de realizar las evaluaciones sensoriales a los infantes y a los jueces semientrenados, durante el estudio de almacenamiento¹⁶

Conclusiones

El estudio de conservación realizado durante un período de 90 días demostró que ninguna de las dos mezclas, dulce y postre, tuvieron problemas que pudieran afectar la calidad del producto final, por lo que se estimaron correctos los procedimientos seguidos y la elección del envase. Las dos formulaciones presentaron humedades por debajo del 15%, máximo establecido para productos en polvo, la actividad de agua obtenida no permitió las condiciones para la proliferación de microorganismos y el índice de peróxidos estuvo muy por debajo del límite de 10 mEq de oxígeno/ kg de grasa. De mantenerse el modelo matemático que describe el índice de peróxidos en el tiempo de almacenamiento, los productos tendrían un tiempo de vida útil de 9 meses antes de llegar al límite de rancidez que los inhabilitaría para consumo humano.

La proporción $\frac{a^*}{b^*}$, para el análisis de color, entregó valores menores a 1, dentro de la gama del color amarillo y la tonalidad de cada una de las mezclas resultó ser un “beige claro” que se mantuvo estable durante el estudio de almacenamiento.

La viscosidad para la mezcla postre, con dos tipos de agentes de dilución, agua o leche, presentó un comportamiento de fluido pseudoplástico.

La mezcla dulce presentó un valor del ángulo de reposo de 29,24° indicando un “flujo fácil” comparable a otras harinas que muestran una buena fluidez. Para la

mezcla postre, el valor del ángulo de reposo fue de 32,96°, clasificándose como “poco flujo”, característica de baja fluidez que se presenta por la cantidad de lupino añadida a la formulación y la higroscopicidad de los azúcares.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo sostenido mediante la cooperación financiera brindada por la Corporación de Ayuda al Ser Desnutrido (CORASEDE), ciudad de Calama, Chile, a través del Convenio de Cooperación Técnica con el Departamento de Alimentos de la Universidad de Antofagasta, Chile.

Referencias

1. Elson C, Ballew M, Barnard J, Bernstein SJ, Check IJ, Cohen M, Fazio, S. Consensus Statements on Celiac Disease. National Institutes of Health (NIH). *Consensus and State-of-the-Science Statements* 2004; 21 (1): 28-30.
2. Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo M, Hoffenberge E. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 197-214.
3. Nelsen D. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): More common than you think. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2259-66, 2269-70.
4. Mancilla C, Madrid AM, Valenzuela J, Morales A, Hurtado C, Smok G, Ledezma R, Castillo I, Rivas I, Brahm J. Enfermedad celíaca del adulto: Experiencia clínica. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1317-1321.
5. IESN-CHILE: Informe sobre conciencia natural: Una estrategia de salud para toda la vida. Instituto de Estudios Salud Natural de Chile. Santiago, Chile. 2001.
6. Mennickent S. Enfermedad celíaca: ¿Enfermedad emergente en Chile? *Ciencia... Ahora*, 2009; 23 (12): 1-5.
7. FACE. Manual del Celíaco. Federación de Asociaciones de Celíacos de España. Madrid, España. 2005. Web: <http://www.celiacos.org>.
8. Cerezal P, Carrasco A, Pinto K, Romero N, Arcos R. Suplemento alimenticio de alto contenido proteico para niños de 2 a 5 años. II. Propiedades físicas, químicas, reológicas y color. *Interiencia* 2008; 33 (4): 301-307.
9. Castillo C. Alimentación del niño menor de un año. Editor Laboratorios Wyeth inc. Santiago, Chile. 2000.
10. Barbosa-Canovas G, Ortega-Rivas E, Juliano P, Yan H. Food Powders. Physical properties, Processing, and Funcionality. Kluwer/Plenum. Nueva York, EEUU. 2005; 372 pp.
11. Kamath S, Puri VM, Manbeck HB. Flow property measurement using the Jenike cell for wheat flour at various moisture contents and consolidation times. *Powder Technol* 1994; 81: 293-297.
12. Bhandari BR, Howes T. Implications of glass transitions for the drying and stability of dried foods. *J Food Eng* 1999; 40: 71-79.
13. Alavi S, Caussat B. Experimental study on fluidization of micronic powders. *Powder Technol* 2005; 157: 114-120.
14. Shittu TA, Lawal MO Factors affecting instant properties of powdered cocoa beverages. *Food Chem* 2007; 100: 91-98.
15. Özgüven F, Vursavus K. Some physical, mechanical and aerodynamic properties of pine (*Pinus pinea*) nuts. *J Food Eng* 2005; 68: 191-196.
16. Cerezal P, Urtuvia V, Ramirez V, Arcos R. Desarrollo de producto sobre la base de harinas de cereales y leguminosa para niños celíacos entre 6 y 24 meses. I. Formulación y aceptabilidad. *Nut. Hosp.* 2011; 26(1): 169-177.
17. Reglamento Sanitario de los Alimentos (R.S.A.). Editorial Ministerio de Salud. Identificación como Norma DTO-977, Última Modificación: DTO-287, Salud 18-02-2002. Santiago, Chile. 2002.
18. Codex Stan 74. Comisión del Codex Alimentarius. Norma del Codex para alimentos elaborados a base de cereales para lactantes y niños. Codex Stan 74-1981, última enmienda 1991.
19. Codex Stan 118. Comisión del Codex Alimentarius. Norma del Codex para alimentos exentos de gluten. 1979, última enmienda.
20. ISP. Manual: métodos de análisis fisicoquímicos de alimentos, aguas y suelos. Instituto de Salud Pública, Subdepartamento Laboratorios del Ambiente. Editorial Ministerio de Salud. Santiago, Chile. 1998.
21. CIAFA. Ejercicio de Evaluación de Resultados para la Determinación de Calidad en Farináceos”. Instituto Nacional de Normalización (INN), 1999. Chile.
22. Rondon, E.; Pacheco, E. y Ortega, F. Estimación de la vida útil de un análogo comercial de mayonesa utilizando el factor de aceleración Q_{10} . *Revista Facultad de Agronomía (LUZ)* 2004; 21 (1): 68-83.
23. Trevejo, E. y Maury, M. Extracción y Caracterización del Aceite de *Poraqueiba sericea* Tulanse (UMARÍ). *Revista Amazónica de Investigación Alimentaria.* 2002; 2 (2): 1-18.
24. Brookfield. Brookfield DVII+ programmable viscometer operating instructions manual N° m/97-164-d1000. Brookfield Engineering Laboratories, Inc. EEUU. 2002; 75 pp.
25. Larrauri J, Borroto B, Perdomo U, Tabares Y. Elaboración de una bebida en polvo a base de fibra dietética: FIBRALAX. *Alimentaria* 1995; 32 (260): 23-26.
26. Borroto B, Larrauri J, Cribeiro A. Influencia del tamaño de partículas sobre la capacidad de retención de agua de la fibra obtenida a partir de Cítricos y Piña. *Alimentaria* 1995; 33 (268): 89-90.
27. Swarbrick J. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology.* Tomo 6. Boylan, James. Marcel Dekker INC. New York. 1997; 12 (1): 165.
28. Rojas, J. Farmacotecnia I: Unidad 7: Factores granulométricos, Facultad de Química Farmacéutica. Vicerrectoría de Docencia. Universidad de Antioquia, Colombia. 2004.
29. Anon. Guía para Entender la Comunicación del Color; X-Rite Incorporated. 2002; 24 pp.
30. Larrauri J, Saura C. Evaluation of CIE-lab colour parameters during the clarification of a sugar syrup from Mesquite pods (*Prosopis Pallida L.*). *Int J Food Sci Technol* 2000; 4 (35): 385-389.
31. Andujar G, Guerra M, Santos R. La utilización de Extensores Cárnicos: Experiencias de la Industria Cárnica Cubana. Instituto de Investigaciones para la Industria Alimenticia. La Habana, Cuba. 2000.
32. Cerezal P, Núñez D. Caracterización del colorante de remolacha roja (*Beta vulgaris L.*) en polvo. *Alimentaria* 1996; 34 (269): 91-94.
33. Larrauri J, Borroto B, Crespo A. Water recycling in processing orange peel to a high dietary fibre powder. *Int J Food Sci Technol* 1997; 32 (1): 73-76.
34. Bello-Pérez L, Osorio-Díaz P, Agama-Acevedo E, Núñez-Santiago C, Paredes-López O. Propiedades Químicas, Fisicoquímicas y Reológicas de Masas y Harinas de Maíz Nixtamalizado. *Agrociencia* 2002; 36 (3): 319-328.

Original

Effect of a low glycemic load on body composition and Homeostasis Model Assessment (HOMA) in overweight and obese subjects

A. L. Armendáriz-Anguiano^{1,2}, A. Jiménez-Cruz^{1,2}, M. Bacardí-Gascón^{1,2} and L. Hurtado-Ayala³

¹Faculty Members of Medicine and Psychology School. ²Member of Nutrition Academic Group. ³Faculty Member of Chemical Science and Engineer School. Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana B. C. México.

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the effects of different glycemic load diets on biochemical data and body composition, in overweight and obese subjects, during a 6-month period.

Research design and methods: This study was an experimental, randomized, parallel design. Anthropometric measurements and biochemical data were measured at baseline at 3 and at 6 months. All subjects completed 3-day dietary intake diaries at the baseline period and during the third and the sixth months. At the sixth month, LGL group had a mean intake of $1,360 \pm 300$ kcal/day and the high glycemic load group (HGL) had a mean intake of $1,544 \pm 595$ kcal/day.

Results: LGL group obtained a weight reduction of 4.5% ($p = 0.006$) and the HGL group of 3.0% ($p = 0.18$). Significant reductions in waist circumference (5%, $p = 0.001$) of the LGL group were observed, 10% of body fat percentage ($p = 0.001$), 4.3 kg (13%) of body fat ($p = 0.001$), 14% of total cholesterol ($p = 0.007$), 35% of high-density lipoproteins (HDL) ($p = 0.001$), and 10% of HOMA ($p = 0.009$). In the HGL group, reductions of 4.5% of waist circumference ($p = 0.02$), 37% of HDL ($p = 0.002$), and an increase of 8% of LDL ($p = 0.04$) were observed.

Conclusions: These results suggest that long term LGL diets are more effective for reducing body mass index, body fat, waist circumference and HOMA and, therefore, may contribute in the prevention of diabetes.

(Nutr Hosp. 2011;26:170-175)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4620

Key words: Glycemic load. Obesity. Overweight. Diabetes.

EFFECTO DE LA BAJA CARGA GLUCÉMICA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y EL HOMA EN SUJETOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Resumen

Objetivo: Comparar el efecto de dietas con diferente carga glucémica en la composición corporal y los marcadores bioquímicos, en sujetos con sobrepeso u obesidad, durante un periodo de seis meses.

Metodología: Estudio experimental, aleatorio, paralelo. Se realizaron mediciones antropométricas y bioquímicas al inicio, a los tres y a los seis meses. Todos los sujetos realizaron un registro de alimentos de tres días, al inicio, a los tres y a los seis meses. A los seis meses, el grupo de dieta de baja carga glucémica (DBCG) tuvo una ingesta energética promedio de $1,360 \pm 300$ kcal/día, y el grupo con alta carga glucémica (DACG) de $1,544 \pm 595$ kcal/día.

Resultados: El grupo con DBCG obtuvo una reducción de peso del 4,5% ($p = 0,006$) y el grupo con DACG del 3,0% ($p = 0,18$). En el grupo con DBCG se observaron reducciones significativas en la circunferencia de cintura (CC) (5%, $p = 0,001$), 10% en el porcentaje de grasa corporal ($p = 0,001$), 4,3 kg (13%) de masa grasa ($p = 0,001$), 14% en el colesterol total ($p = 0,007$), 35% en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ($p = 0,001$), y un 10% en el HOMA ($p = 0,009$). En el grupo con DACG se observaron reducciones del 4,5% en la CC ($p = 0,02$), 37% en las HDL ($p = 0,002$), y un incremento en las lipoproteínas de alta densidad (LDL) del 8% ($p = 0,04$).

Conclusiones: Estos resultados sugieren que a largo plazo las DBCG son más efectivas en la reducción del índice de masa corporal, la grasa corporal, la CC y la sensibilidad a la insulina (HOMA), lo que puede contribuir en la prevención de la diabetes.

(Nutr Hosp. 2011;26:170-175)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4620

Palabras clave: Carga glucémica. Obesidad. Sobrepeso. Diabetes.

Correspondence: Ana Lilia Armendáriz-Anguiano.
Universidad Autónoma de Baja California.
Calzada Universidad, 14418, Parque Industrial Internacional.
22390 Tijuana B. C. México.
E-mail: dranita_78@hotmail.com

Recibido: 20-X-2009.
1.ª Revisión: 10-XII-2009.
Aceptado: 10-XII-2009.

Abbreviations

GI: Glycemic Index.
LGI: Low glycemic index.
LGL: Low glyceic load.
HGL: High glyceic load.
GL: Glycemic load.
CHD: Coronary heart disease.
TC: Total cholesterol.
HDL: High-density lipoproteins.
TG: Triglycerides.
BMI: Body mass index.
HOMA: homeostasis model assessment.
LDL: Low-density lipoproteins.
INUBAC: Instituto de Nutrición de Baja California.
WC: Waist circumference.
IPAQ: International Physical Activity Questionnaire.
RCT: Randomized controlled trials.

Introduction

Insulin resistance is one of the main effects on human health, resulting from weight gain, and plays a principal role in the development of the metabolic syndrome.¹ It is also an important risk factor in the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases.² Additionally, in a study by Oster et al.,³ it was estimated that 85% of all cases of type 2 diabetes were attributable to overweight and obesity. Regular consumption of high glyceic index (GI) foods can also increase the risk for obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases and some types of cancer.⁴ Some studies have demonstrated the beneficial effect of low glyceic index (LGI) and low glyceic load (LGL) diets in subjects with diabetes⁵⁻¹⁰ and hyperlipidemias.¹¹ The glyceic load (GL) concept encompasses the idea that the overall glyceic effect of a diet may be related to disease risks.¹² Glyceic load is calculated by multiplying the GI by the amount of carbohydrates consumed.¹³ Van Dam et al.¹⁴ carried out a study in elderly healthy men and did not observe an association between high GI diets and the incidence of coronary heart disease (CHD), total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG), insulin or glucose. On the other hand, Ebbeling et al.¹⁵ observed a decrease in body mass index (BMI), fat mass and a lesser increase in insulin resistance with LGL diets during a 3-month interventional period and 6 months follow-up. Furthermore, LGL diets have shown a decrease in fat mass and significant improvement in insulin sensitivity (HOMA) in obese subjects during a 36-week period.¹⁶

It has also been observed that, in the Mexican culture, after a 3-week intervention with appropriate diets in hyperlipidemic subjects, LGI diets decrease TC and low-density lipoproteins (LDL).¹¹ However, we have not found long-term studies analyzing the effect of LGL hypocaloric diets on body composition and

insulin sensitivity. The aim of this study was to compare the effects of diets with different GL on body composition and biochemical markers in overweight and obese subjects during a 6-month period.

Research design and methods

Study procedure

The study is a randomized, experimental, parallel design conducted in a group of Mexican subjects during a 6-month period. Anthropometric and biochemical data were determined at 0, 3 and 6 months. The Ethical Committee of the Instituto de Nutrición de Baja California (INUBAC) and the Health Science Research Evaluation Committee at UABC approved the study.

Subjects

Fifty-four adults with overweight or obesity were assigned in two groups: 27 subjects with LGL diet and 27 with high glyceic load (HGL) diet. Subjects who were pregnant or had diabetes, cancer, psychiatric disorders or physical disabilities were excluded.

Diets and dietary assessment

Two diets were designed including LGL and HGL diets. GI values of each food were estimated from the tables by Foster-Powell et al.¹⁷ Daily GL was determined by the product of total dietary carbohydrate (grams) and GI of each food and adjusted to energetic intake using the following formulas: $GI = (GI \text{ of each food} \times \text{proportion of total carbohydrate contributed from each food})$; $GL = (GI \text{ of each food} \times \text{grams of total carbohydrate from each food}) / 1,000 \text{ kcal}$.

Diets were designed according to the food habits of Mexicans living in the Tijuana area. On the first day, subjects received different menus of either LGL or HGL diets, according to the randomization. A research assistant was available by mail or by phone for questions during the 6-month period. E-mail, as a reminder and reinforcement to maintain the diet, was sent every 2 weeks to all participants. Subjects who completed the 3-day dietary record (two weekdays and one weekend day) were included in the analysis.

Anthropometric measurements

Height was measured to the nearest millimeter using a portable stadiometer (model 214 Road Rod, Seca Corp., Hanover, MD). Weight was measured to the nearest 0.1 kg using an electronic scale (Bod Pod, Life Measurement Inc., Concord, CA). Subjects were dressed in light clothing and were without shoes. BMI

was calculated with the following formula: weight (kg)/height (m²). Waist circumference (WC) was measured at the minimum circumference between the iliac crest and the rib cage. Fat mass (in kg) and total body fat percentage were measured by plethysmography with the Bod Pod. The subjects entered the Bod Pod with bodysuit and Lycra hat.

Blood analysis

Venous blood samples were taken at 8 a.m. from an antecubital vein after a 12-h overnight fast, again at baseline and at 3 months after beginning the study. Blood samples were centrifuged at 3,500 × g for 3 min, and plasma was removed and analyzed immediately after collection. For quantitative determination of glucose in serum, the glucose oxidase procedure based on a modified Trindler method was used (SERA-PAK Plus, Bayer, Sées, France). Serum insulin levels were determined by chemiluminescent immunoassay by the IMMULITE 2000 analyzer (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Homeostasis model assessment (HOMA) was used to estimate insulin resistance and was computed as follows: (fasting serum insulin [μU/ml] × fasting plasma glucose [mmol/L]/22.5).^{18,19} Total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic methods (SERA-PAK Plus, Tarrytown, New York); LDL-cholesterol was calculated using the Friedewald formula: LDL (mmol/L) = total cholesterol – (TG/2.2) – HDL.

Physical activity assessment

A questionnaire containing seven questions from the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)²⁰ was used to evaluate physical activity at baseline and at 1, 3 and 6 months after study initiation.

Statistical analysis

Sample size was calculated as N = 30 per group assuming 5 cm of WC at the end of the study with 80% of power and 5% of significance level. Mean ± standard deviations were calculated using descriptive statistics in all variables. Anthropometric measurements were evaluated, and it was determined that they did not meet the normality test (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk). To test differences between groups on biochemical and anthropometric measurements, Mann-Whitney non-parametric test for independent samples was performed. For comparison of differences before, at 3 and 6 months after intervention in the same treatment group, we used Friedman non-parametric test for repeated measurements. To test differences between groups on diet intake at baseline and at the end of the study, Mann-Whitney non-parametric test for independent samples

was performed. All analyses were performed using SPSS software (version 11.5, Chicago, Illinois)

Results

Subject characteristics

At the beginning of the study, 54 subjects were recruited (36 females and 18 males). Baseline characteristics of the subjects are shown in table I. There were no

Table I
Baseline characteristics by treatment group

	LGL group (n = 27) Mean ± SD (range)	HGL group (n = 27) Mean ± SD (range)
Female	66.6%	67.8%
Age (years)	36.9 ± 9.0 (22-57)	33.8 ± 8.2 (21-53)
Weight (kg)	83.1 ± 12.6 (61-107)	86.0 ± 16.1 (61-120)
Height (m ²)	1.64 ± 0.1 (1.5-1.8)	1.63 ± 0.1 (1.5-1.9)
BMI (kg/m ²)	30.7 ± 4.0 (24-42)	32.5 ± 5.9 (26-46)
WC (cm)	98.9 ± 8.5 (82-116)	102 ± 13 (82-135)
FM, plethysmography (%)	39.6 ± 7.9 (23-54)	40.5 ± 9.3 (22-59)
FM, bioelectric impedance (%)	35.8 ± 7.9 (19-49)	36.9 ± 9.7 (19-53)
FFM, plethysmography (kg)	50.1 ± 10.2 (37-69)	50.6 ± 9.1 (37-67)
FFM, bioelectric impedance (kg)	53.5 ± 11 (40-74)	53.9 ± 10.9 (39-74)
Abdominal, fat, bioelectric impedance (%)	34.7 ± 6.4 (21-48)	35.4 ± 7.8 (20-52)
Glucose (mmol/L)	4.9 ± 0.8 (2.3-6.8)	4.9 ± 0.6 (3.7-6.6)
TC (mmol/L)	5.5 ± 1.2 (3.7-8.6)	6.1 ± 3.0 (3.7-20)
HDL (mmol/L)	1.6 ± 0.4 (1.0-2.3)	1.7 ± 0.4 (1.1-2.3)
LDL (mmol/L)	3.8 ± 0.8 (2-6)	4.4 ± 2.7 (3-18)
Insulin (μU/ml)	9.4 ± 3 (4-16)	10 ± 4 (4-19)
TG (mmol/L)	2.1 ± 1.4 (0.7-5.4)	1.9 ± 1.2 (0.8-6.3)
HOMA	2.0 ± 0.6 (1.2-3.5)	2.1 ± 0.7 (1.0-3.7)

Values are expressed as mean ± SD (range).

LGL: low glycemic load; HGL: high glycemic load; BMI: body mass index; WC: waist circumference; FM: fat mass; FFM: fat-free mass; TC: total cholesterol; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; TG: triglyceride; HOMA: homeostasis model assessment.

Table II
Kilocalories, macronutrients (mean \pm SEM), GI and GL, consumption at baseline, and after 3 and 6 months

LGL	Baseline <i>n</i> = 16	3 m <i>n</i> = 16	6 m <i>n</i> = 16	<i>p</i> *
Energy (kcal)	1,860 \pm 670	1,295 \pm 351	1,360 \pm 300	0.04
CHO (g)	222 \pm 78	156 \pm 38	173 \pm 41	0.03
Protein (g)	90 \pm 32	66 \pm 19	67 \pm 18	0.04
Fat (g)	68 \pm 32	44 \pm 21	48 \pm 22	0.44
Fiber (g)	21 \pm 6	20 \pm 7	23 \pm 12	0.76
GI	57 \pm 7.6	49 \pm 7	51 \pm 7 ⁽²⁾	0.007
GL	121 \pm 68	58 \pm 26 ⁽¹⁾	76 \pm 22 ⁽³⁾	0.004
HGL	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8	
Energy	2,012 \pm 667	1,405 \pm 382	1,544 \pm 595	0.02
CHO (g)	270 \pm 92	194 \pm 67	197 \pm 82	0.09
Protein (g)	80 \pm 19	66 \pm 17	82 \pm 31	0.07
Fat (g)	65 \pm 28	43 \pm 16	49 \pm 39	0.10
Fiber (g)	19 \pm 13	17 \pm 7	14 \pm 7	0.20
GI	59 \pm 6	54 \pm 7	59 \pm 5 ⁽²⁾	0.15
GL	120 \pm 51	97 \pm 55 ⁽¹⁾	103 \pm 45 ⁽³⁾	0.34

*Friedman. CHO = carbohydrates; GI = glycemic index; GL = glycemic load. Differences between diets (LGL vs. HGL): ⁽¹⁾*p* = 0.044; ⁽²⁾*p* = 0.008; ⁽³⁾*p* = 0.032.

significant differences between groups in body composition, biochemical markers and nutrient intake variables.

Participation rate

Fifty-four subjects were analyzed at the beginning of the study. At 3 months, 33 (61%) subjects returned for anthropometric and biochemical measurements (18 with LGL diet and 15 with HGL diet), and at 6 months 24 subjects (44%) completed the dietary intake diaries (16 with LGL diet and 8 with HGL diet) and returned for anthropometric and biochemical measurements.

Diet composition

No significant differences were observed at baseline between groups in the consumption of kilocalories, macronutrients, GI and GL. After 3 and 6 months of intervention, both groups had a significant decrease in caloric consumption (table II). Significant reductions of energy, carbohydrate, protein, GI and GL intake were observed in the LGL group after the intervention, and reduction of energy in the HGL group (table II).

Body composition and biochemical data

At 6 months LGL group obtained a weight reduction of 4.5% (*P* = 0.008) and the HGL group of 3.0% (*P* = 0.68). Significant reductions in waist circumference (5%, *P* = 0.001) of the LGL group were observed, 10%

of body fat percentage (*P* = 0.002), 4.3 kg (13%) of body fat (*P* = 0.002), 14% of total cholesterol (*P* = 0.007), 35% of high-density lipoproteins (HDL) (*P* = 0.0001), and 10% of HOMA (*P* = 0.009). In the HGL group, reductions of 4.5% of waist circumference (*P* = 0.07), 37% of HDL (0.002), and an increase of 8 % of LDL (*P* = 0.04) were observed (Table 3).

Physical activity

There were no significant changes in physical activity at baseline or at any time point during the intervention.

Side effects

No side effects were observed with the diets.

Discussion

This study, conducted in overweight and obese men and women, showed higher beneficial effects of LGL hypocaloric diet controlled by macronutrient consumption and fiber on most body composition and biomarkers data when compared to the HGL diet. HDL was significantly reduced in both groups. A few randomized controlled trials (RCT), parallel or crossover, had been reported on the effect of GI on overweight or obese adolescents,¹⁵ young adults,^{21,22} and adults,²³ which assessed the diet on a duration ranging from 9

Table III
Body composition and biochemical data (mean ± SEM) before and after intervention

	Low glycemic load diet n = 16				High glycemic load diet n = 8			
	0	3 m	6 m	p*	0	3 m	6 m	p*
Weight (kg)	80.5 ± 12	78.4 ± 13	76.9 ± 13	0.008	89.2 ± 15	85.8 ± 14	86.8 ± 14	0.68
WC (cm)	97.4 ± 6.7	93.4 ± 8.6	92.2 ± 9.7	0.001	101.3 ± 8	98.4 ± 6.9	97.8 ± 7.5	0.07
BMI (kg/m ²)	30.1 ± 4	29.3 ± 4.4	28.8 ± 4.6	0.008	32.9 ± 5.2	31.8 ± 5.2	31.9 ± 4.9	0.68
FM (%)	39.3 ± 7.3	37.1 ± 8.2	35.3 ± 8.2	0.002	38.5 ± 7.9	36.7 ± 11	36.6 ± 8.8	0.41
FM (kg)	31.6 ± 8.1	29.2 ± 9.1	27.3 ± 9.2	0.002	34.9 ± 12	32.1 ± 14	32.1 ± 12	0.41
FFM (kg)	48.9 ± 10	49.1 ± 9.9	49.6 ± 10.3	0.21	54.3 ± 8.6	53.4 ± 9.3	54.4 ± 9.4	0.19
Glucose (mmol/L)	5.0 ± 0.9	4.9 ± 0.8	5.1 ± 0.6	0.79	5.2 ± 0.7	5.3 ± 0.5	5.3 ± 0.5	0.78
TC (mmol/L)	5.7 ± 1.3	5.2 ± 0.8	4.9 ± 0.7	0.007	5.7 ± 1.0	5.6 ± 1.1	5.3 ± 0.6	0.38
HDL (mmol/L)	1.7 ± 0.4	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.0001	1.9 ± 0.4	1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.002
LDL (mmol/L)	3.8 ± 0.9	4.1 ± 0.9	3.8 ± 0.6	0.01	3.6 ± 0.9	4.5 ± 1.2	3.9 ± 0.6	0.04
TG (mmol/L)	2.1 ± 1.6	1.6 ± 1.0	1.6 ± 0.9	0.15	2.7 ± 1.8	2.4 ± 1.2	2.2 ± 1.1	0.19
Insulin (μU/mL)	9.6 ± 3.3	9.5 ± 3.2	09.0 ± 2.8	0.13	8.4 ± 4.6	8.4 ± 4.6	8.9 ± 3.7	0.75
HOMA	2.0 ± 0.5	1.81 ± 0.4	1.81 ± 0.5	0.009	1.9 ± 1.0	1.8 ± 0.6	1.8 ± 0.8	0.88

*Friedman. BMI = body mass index; WC = waist circumference; FM = fat mass; FFM = fat free mass; HOMA = homeostasis model assessment; FBG = fasting blood glucose; TC = total cholesterol; LDL = low density lipoprotein cholesterol; HDL = high density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides.

months²³ to 29 months.²¹ The four studies compare LGI or LGL meals with low-fat meals or conventional diet. Pereira et al.,²¹ Ebbeling et al.¹⁵ included a restricted conventional diet vs. ad libitum LGL, and Maki et al.²³ included 15 intensive clinic visits and a low-fat portion-controlled diet.

In our study the energy intake was lower for both the LGI and HGI diets than the previously reported RCTs. There were no differences in the consumption of fiber and fat content of the diet as in the study conducted by Ebbeling et al.¹⁵ in obese adolescents. However, in our study, the LGL had more fiber than the adolescents in the study by Ebbeling et al.¹⁵. The groups in the study conducted by Pereira et al.²¹ had different carbohydrate, fiber, fat and protein consumption. In the study by Ebbeling et al. conducted in young adults,²² there were differences in carbohydrate and fat consumption, and in the study conducted by Maki et al.²³ there were differences in the carbohydrate and fat content of the diets.

In our study, significant differences were observed in both groups in most anthropometric measurements. The LGL group obtained a weight reduction of 4.5 % ($p = 0.008$) and the HGL group 3.0% ($p = 0.68$).

These results are consistent with those observed by Raatz et al.¹⁶ in overweight and obese subjects. In this study, after six months with LGL and LGI diets, a greater reduction in fat mass was observed with maintenance of fat-free mass and a significant improvement in HOMA, compared with HGI diets.¹⁶ The reduced effects observed on body weight, fat mass and HOMA in the LGL group are consistent with those reported by others.²² In addition, Pereira et al.²¹ and Ebbeling et al.¹⁵

also reported between-group differences on those parameters. However, the study by Pereira et al.²¹ excluded those with weight loss < 10%. In the study by Ebbeling et al.,¹⁵ a lower consumption of carbohydrate and fiber and higher consumption of fat showed a reduction in triglycerides between groups. The study by Pereira et al.²¹ also showed a reduction between groups on triglycerides, and the study by Maki et al.²³ showed a beneficial effect on HDL cholesterol. Similarly, in our study a reduction of triglycerides (18%) was shown but did not reach statistical significance (table III); however, a decrease in HDL cholesterol was also shown in both groups without changes in physical activity. In this study, in the LGL diets showed a significant reduction in dietary GI and GL, calories, carbohydrate and protein intake, while in the HGL diets showed a significant reduction in calories. Dietary fiber consumption in both diets was maintained constant. This could imply that the changes obtained by the LGL might be attributed to the GL of the diet. These results also suggest that hypocaloric diets with LGL may be more efficient measures for the reduction of BMI, body fat, and HOMA and may contribute to the prevention of diabetes in a highly susceptible population. The limitations of this study were the low participation at the beginning of the study, low participation rate at three (61%) and six months (40%) of the intervention.

These results suggest that long term LGL diets are more effective for reducing body mass index, total body fat, waist circumference, HOMA, total cholesterol, and LDL-cholesterol; therefore, may contribute in the prevention of diabetes among subjects with Mexican dietary habits.

References

1. Brennan CS. Dietary fiber, glycemic response and diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 560-570.
2. Kemper HCG, Stasse-Wolthuis M, Bosman W. The prevention and treatment of overweight and obesity Summary of the advisory report by the Health Council of the Netherlands. *J Med* 2004; 62 (1): 10-17.
3. Oster G, Edelsberg J, O'Sullivan A, Thompson D. The clinical and economic burden of obesity in a managed care setting. *Am J Managed Care* 2000; 6 (6): 681-689.
4. Ludwig D. The glycemic index, physiological mechanisms relating obesity, diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287 (18): 2414-2423.
5. Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (Suppl.): 274S-280S.
6. Brand-Miller JC, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26 (8): 2261-2267.
7. Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M, Turnbull WH, Rosales-Garay P, Severino-Lugo I. A flexible, low glycemic index Mexican style diet in overweight and obese subjects with type 2 diabetes improves metabolic parameters during a 6-week treatment period. *Diabetes Care* 2003; 26: 1967-1970.
8. Jiménez-Cruz A, Turnbull WH, Bacardí-Gascón M, Rosales-Garay P. A high-fiber, moderate-glycemic-index, Mexican style diet improves dyslipidemia in individuals with type 2 diabetes. *Nutr Res* 2004; 24: 19-27.
9. Rizkalla SW, Taghrid L, Laromiguiere M, Huet D, Boillot J, Rigoir A, Elgably F, Slama G. Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1866-1872.
10. Bacardí-Gascón M, Dueñas-Mena D, Jiménez-Cruz A. Lowering effect on postprandial glycemic response of nopales added to Mexican breakfasts. *Diabetes Care* 2007; 30 (5): 1264-1265.
11. Jiménez-Cruz A, Seimandi-Mora H, Bacardí-Gascón M. Efecto de dietas con bajo Índice glucémico en hiperlipidémicos. *Nutr Hosp* 2003; 18: 331-335.
12. Salmeron J, Ascherio A, Rimm E, Colditz G, Spiegelman D, Jenkins D, Sampfer M, Wing A, Willet W. Dietary fiber, glycemic load and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545-550.
13. Brand-Miller JC, Thomas M, Swan V, Ahmad ZI, Petocz P, Colagiuri S. Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults. *J Nutr* 2003; 133: 2728-2732.
14. Van Dam RM, Visscher AWJ, Feskens EJM, Verhoef P, Kromhout D. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 726-731.
15. Ebbeling CB, Leiding MM, Sinclair KB, Hangen JP, Ludwig DS. A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 773-779.
16. Raatz SK, Torkelson CJ, Redmon B, Reck KP, Kwong CA, Swanson JE, Liu C, Thomas W, Bantle J. Reduced glycemic index and glycemic load diets do not increase the effects of energy restriction on weight loss and insulin sensitivity in obese men and women. *J Nutr* 2005; 135: 2387-2391.
17. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller C. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
18. Matthews 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: 412-419.
19. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23 (1): 57-63.
20. International Physical Activity Questionnaire. (Available at <http://www.ipaq.ki.se>) (accessed January 2006).
21. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292 (20): 2482-2490.
22. Ebbeling CB, Leiding MM, Sinclair KB, Seger-Shipppe LG, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic load diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 976-982.
23. Maki KC, Rains TM, Kaden VN, Raneri KR, Davidson MH. Effects of a reduced glycemic load diet on body weight, body composition, and cardiovascular disease risk markers in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 724-734.

Original

The effects of *Agaricus sylvaticus* fungi dietary supplementation on the metabolism and blood pressure of patients with colorectal cancer during post surgical phase

R. Costa Fortes¹ and M.^a R. Carvalho Garbi Novaes²

¹Science and Education School Sena Aires. University of Brasilia - DF. Paulista University - DF. Brazil. ²School of Medicine. Institute of Health Science (ECS/FEPECS/SESDF). University of Brasilia - DF. Brazil.

Abstract

Introduction: Metabolic, biochemical and enzymatic alterations are common in patients with cancer. Medicinal fungi has been used as adjuvants in cancer therapy due to its immunomodulatory and nutritional effects.

Objective: The objective of this study was to evaluate the metabolic and blood pressure effects on patients with colorectal cancer after dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus*.

Methods: The methodology used was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial conducted at the Base Hospital of the Federal District-Brazil. Samples of 56 patients with colorectal cancer, divided into two groups: *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/day) and placebo. Three serum evaluations were conducted throughout the treatment: glucose, total cholesterol, triglycerides, uric acid, urea, creatinine, alkaline phosphatase; total, direct and indirect bilirubin; aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase; immunoglobulins A (IgA), G (IgG) and M (IgM); total proteins and protein fractions; blood pressure levels were measured as well. The results were analyzed by Microsoft Excel 2003 and SPSS 14.0 programs, Student's t test, F statistical test, with $p \leq 0.05$.

Results: The *Agaricus sylvaticus* group presented a significant reduction of fasting plasma glucose ($p = 0.02$), total cholesterol ($p = 0.01$), creatinine ($p = 0.05$), aspartate aminotransferase ($p = 0.05$), alanine aminotransferase ($p = 0.04$), IgA ($p = 0.0001$), IgM ($p = 0.02$), systolic blood pressure ($p = 0.0001$) and diastolic blood pressure ($p = 0.0001$). These alterations were not observed in the placebo group.

Conclusions: Results suggest that dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* is capable of providing metabolic benefits to the biochemical, enzymatic and blood pressure parameters of patients with colorectal cancer in the postsurgical phase.

(Nutr Hosp. 2011;26:176-186)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4129

Key words: *Agaricus sylvaticus* fungi. Metabolic alterations. Blood pressure. Cancer

Correspondence: Renata Costa Fortes.
Science and Education School Sena Aires.
University of Brasilia.
QI 14. C.J.J. CS 26. Guar 1/DF.
CEP: 71.015-100 Brazil.
E-mail: renatafortes@yahoo.com.br

Recibido: 21-VII-2010.
Aceptado: 13-X-2010.

EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA CON HONGOS *AGARICUS SYLVATICUS* EN EL METABOLISMO Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON CNCER COLORRECTAL EN LA FASE POSTOPERATORIA

Resumen

Introducción: Las alteraciones en los parámetros bioquímicos enzimáticos son comunes en pacientes con cncer. El hongo medicinal se ha utilizado como coadyuvante para el tratamiento contra el cncer debido a sus sustancias inmunomoduladoras.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el metabolismo y la presión arterial de los pacientes con cncer colorrectal después suplementación dietética con hongo *Agaricus sylvaticus*.

Métodos: La metodología utilizada fue un ensayo clínico clínico, aleatorizado, ciego, placebo-controlado desarrollado en el Hospital de Base del Distrito Federal-Brazil. Una muestra de 56 pacientes con cncer colorrectal separados en dos grupos: *Agaricus sylvaticus* (30 mg/kg/día) y placebo. Tres evaluaciones de glucosa sérica, colesterol total, triglicéridos, ácido urico, urea, creatinina, fosfatasa alcalica, bilirrubina total, directa e indirecta, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, inmunoglobulina A (IgA), G (IgG) y M (IgM); proteínas totales y fracciones se realizaron, y midieron los niveles de presión arterial durante el tratamiento. Los resultados fueron analizados con Microsoft Excel 2003 y SPSS 14.0 con una significación de $p \leq 0,05$.

Resultados: Observado en *Agaricus sylvaticus*, reducción significativa de la glucosa ($p = 0,02$), colesterol total ($p = 0,01$), creatinina ($p = 0,05$), aspartato aminotransferasa ($p = 0,05$), alanina aminotransferasa ($p = 0,04$), IgA ($p = 0,0001$), IgM ($p = 0,02$), presión arterial sistólica ($p = 0,0001$) y la presión arterial diastólica ($p = 0,0001$); resultados no observados en el grupo placebo.

Conclusiones: Los resultados sugieren que la suplementación dietética con hongos *Agaricus sylvaticus* es capaz de ejercer beneficios metabólicos y los parámetros bioquímicos, enzimáticos y la presión arterial de los pacientes con cncer colorrectal en la fase postoperatoria.

(Nutr Hosp. 2011;26:176-186)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4129

Palabras clave: Hongos *Agaricus sylvaticus*. Alteraciones metabólicas. Presión arterial. Cncer.

Introduction

Colorectal cancer is one of the most common types of malignancies^{1,2} with around 600,000 cases diagnosed annually worldwide.³

The factors that contribute to the development of colorectal cancer have yet to be entirely clarified.¹ Alterations in the natural history of the disease, changes in eating habits and advances in diagnosis and treatment have been proposed.³

Metabolic abnormalities are common in patients with cancer, which culminates in alterations of the biochemical and enzymatic parameters with consequent increase in mortality.⁴⁻⁶

The main goals for colorectal cancer patients with no chance of cure include: local control of disease, sphincter preservation; improved quality of life and prolonged survival.⁷

With the purpose of improving the quality of life of cancer patients, adjuvant therapeutic strategies along with traditional treatments, have been tested in recent years with the use of edible fungi, particularly *Agaricaceae*.⁸⁻¹¹

Scientific evidence have attested the presence of bioactive substances in *Agaricaceae* fungi with essential nutritional and metabolic properties including: glucans, proteoglycans, ergosterol, lectins and arginine.^{8,9,12,13}

Agaricus sylvaticus fungi, belonging to the family *Agaricaceae*, are part of a Brazilian species used in clinical trials conducted in immunosuppressed patients and has attracted considerable attention due to the presence of pharmacologically active substances capable of acting as adjuvants in cancer therapy.^{5,14}

The purpose of this study is to assess metabolic and blood pressure effects of a dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* in postsurgical patients with colorectal cancer, treated at a public hospital in the Federal District, Brazil.

Methods

Study design

The study consists of a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial, which was approved by the Ministry of Health Research Ethics Committee - Federal District-Brazil, under protocol 051/2004. Terms of free consent were obtained from patients, who voluntarily participated after acknowledging study procedures. Work was developed at the Ambulatory Care of Proctology in a Tertiary-Level Base Hospital of the Federal District in Brazil. The study was carried out from November 2004 to July 2006.

The sample

The sample consisted of patients with cancer of the large intestine, divided in two groups: placebo and sup-

plemented with *Agaricus sylvaticus* fungi, having complied with the following criteria for inclusion: patients aged twenty or older, with colorectal cancer in post-surgery phase, from three months to two years of surgical intervention. Were excluded: pregnant women, breast feeding infants, physically disabled patients, patients submitted to alternative therapy, patients with any other non transmissible chronic disease or undergoing metastasis processes.

Agaricus sylvaticus extract

The *Agaricus sylvaticus* was first described in Switzerland and has wide geographical distribution, occurring naturally in Brazil. Its identification was confirmed by fungus expert Dr. David N. Pegler of the Royal Botanic Gardens of London whose paper was provided by the Botany Institute of the State Environment Secretariat, São Paulo on 10/11/1995.

The *Agaricus sylvaticus* fungus, family *Agaricaceae*, popularly known as the "Sun Mushroom" or "Cogumelo do Sol", was acquired from a producer from the Tapiraf region in the countryside of São Paulo State. The fungus extract was obtained by soaking dehydrated material in hot water for 30 minutes, liquefied, bolted and dried in a drying box. The chemical composition of the final solution was analyzed by the Japan Food Research Laboratories Center by HPLC method and results attested the presence of carbohydrates (18.51 g/100 g), lipids (0.04 g/100 g), ergosterol (624 mg/100 g), proteins (4.99 g/100 g), amino-acids (arginine-1.14%; lysine-1.23%; histidine-0.51%, phenylalanine-0.92%, tyrosine-0.67%, leucine-1.43%, methionine-0.32%, valine-1.03%, alanine-1.28%, glycine-0.94%, proline-0.95%, glutamic acid-3.93%, serine-0.96%, threonine-0.96%, aspartic acid-1.81%, tryptophan-0.32%, cysteine-0.25%) and micronutrients in trace quantities.

The dried extract was compressed into tablets, following pharmacotechnical procedures and the dosage supplemented to the control group was the equivalent of 30 mg/kg/day, divided into two daily intakes (six tablets daily, three in the morning three in the afternoon, between meals), taking into consideration the average weight of the studied population during a six-month period. The placebo group received the same number of tablets with resembling ingredients and the same amount of calories (starch), but without *Agaricus sylvaticus* extract.

Clinical evolution

Patients were monitored for six months. During the first three months, consultations were scheduled every 15 days for clinical evaluation, and towards the final months, every 30 days.

At first, all patients remained on their usual diet but, throughout treatment, received general orientation on

how to maintain a healthy diet. After six months of monitoring, all patients were prescribed a personal diet and were sent to other health professionals when necessary.

Three laboratory tests were performed for analysis of metabolic, biochemical and enzymatic profile of patients: one before the beginning of the supplementation, one after three months of treatment and one at the end of the treatment (after six months).

The tests performed were glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), uric acid, urea, creatinine, alkaline phosphatase, total (TB), direct (DB) and indirect (IB) bilirubin, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), immunoglobulins A (IgA), G (IgG) and M (IgM), total proteins and protein fractions.

In addition to these tests, blood pressure levels were assessed at every consultation. However, for statistical purposes, the average of confronted results was weighed at three distinct stages: before beginning supplementation, after three and six months subsequently.

All patients were contacted by researchers weekly by telephone to clarify doubts, check adequate use of the mushroom and confirm appointments in view of guaranteeing major adhesion to treatment and continuity of the study.

Dropouts were deemed as: patients who only showed up for the first appointment; those who did not come to consultations during the six-month period; those who had less than three examinations. Patients who died before the end of the treatment were not included in the sample.

Laboratorial evaluation

The collection of blood was realized upon the criterion of 12h fasting patients. Collected material was placed in vacuum tubes for serum obtention, having followed protocols recommended by the Brazilian Society of Pathology for Collection of Venous Blood.¹⁵

Examinations were carried out at the Base Hospital Laboratory of Clinical Pathology of the Health Ministry-Federal District. Collected samples were centrifuged and analyzed in a 3000 TARGA device-Random Access Chemistry Analyzer, using Wiener kits while following laboratorial procedures.

Analyses of glucose, total cholesterol, triglycerides and uric acid were determined by the enzymatic colorimetric method. Urea, creatinine and alkaline phosphatase were analyzed by enzyme kinetic method together with total bilirubin and bilirubin fractions by DPD method. AST and ALT were analyzed by optimized UV method (IFCC). IgA, IgG and IgM were measured by immunoturbidimetry. Total protein and protein fractions by colorimetric biuret method and after determination of these fractions, the albumin/globulin ratio (A/G) were calculated.

Test results were analyzed according to standardized reference values of the State Health Secretariat Laboratory-Federal District.

Blood pressure assessment

To measure blood pressure, we used an aneroid sphygmomanometer and Tycos® stethoscope previously calibrated for adults. Measurements were constantly taken in the right arm with the patient seated. The systolic blood pressure (SBP) was recorded in the first Korotkoff phase (appearance of the noise), and diastolic blood pressure (DBP) was recorded in the fifth Korotkoff phase (disappearance of the noise). All patients were submitted to two or three measurements of blood pressure during consultations, whereby values obtained in the second blood pressure measurement were considered as the final analysis. The VI Joint National Committee-JNC¹⁶ criterion was used for defining arterial hypertension (mmHg). Thus, the individuals with SBP \geq 140 mmHg and/or DBP \geq 90 mmHg were considered hypertensive, and those with SBP $<$ 140 mmHg and/or DBP $<$ 90 mmHg normotensive.

Statistical analysis

Values presented were compared and analyzed using the *t*-student and F statistical test, realized by the Microsoft, Excel version 2003 and SPSS (*Statistical Package of the Social Sciences*, SPSS Inc., Chicago, USA) for Windows version 14.0 programs with value of significance for $p \leq 0.05$.

Results

Characteristics of study population

A total of 92 patients with colorectal cancer who met the criteria for inclusion and exclusion agreed to participate in the study. Of these, 22 who were part of the pilot study were dismissed before the end of the study, and consequently, excluded from the final sample. Seventy patients started the study, and of these, four died and ten withdrew for various reasons. The final sample consisted of 56 patients (24 men and 32 women), stages I ($n = 12$), II ($n = 16$) and III ($n = 28$), separated into two groups: placebo ($n = 28$) and supplemented with *Agaricus sylvaticus* fungi ($n = 28$) (fig. 1).

In the placebo group ($n = 28$), the average age was 59.14 ± 12.95 years. In relation to gender, 57.1% ($n = 16$) were female and 42.9% ($n = 12$) male. Patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* ($n = 28$) were between 56.34 ± 15.53 years of age. In relation to gender, female represented 57.1% ($n = 16$) and male 42.9% ($n = 12$).

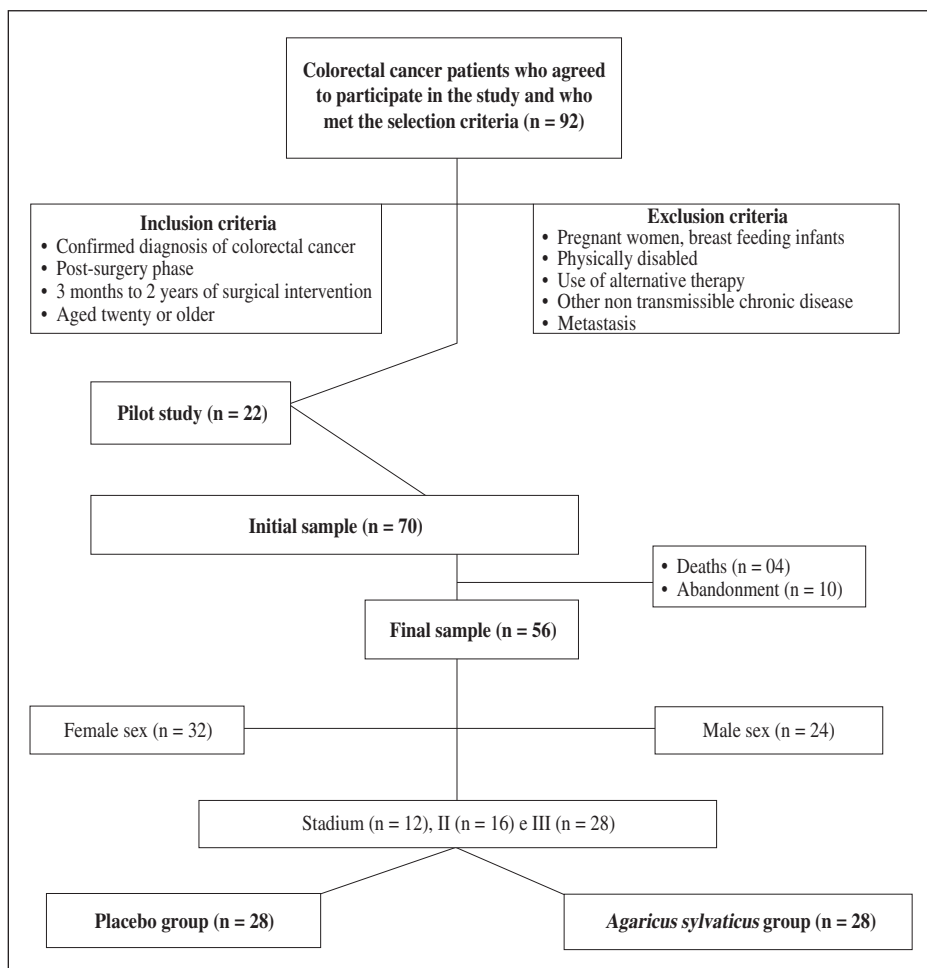


Fig. 1.—Diagram of the randomized clinical trial.

In the placebo group, observations concluded that, 46.43% ($n = 13$) of patients were between the age of 45 and 60; 42.86% ($n = 12$) were between the age of 60 and 80 and only 10.71% ($n = 3$) were between 30 and 45 years old. There were no individuals under the age of 30 (table I). In the supplemented group, 46.43% ($n = 13$) of patients were between the age of 60 and 80; 35.71% ($n = 10$) were between 45 and 60 years old; 10.71% ($n = 03$) were under the age of 30 and only 7.14% ($n = 2$) were aged between 30 and 45 (table I).

As for the stadium, 50.00% ($n = 14$) of patients in both groups belonged to stadium III. In stadium II, 35.71% ($n = 10$) of patients belonged to the placebo group and 21.43% ($n = 6$) belonged to the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*. In stadium I, 14.29% ($n = 4$) of patients belonged to the placebo group and 28.57% ($n = 8$) to the supplemented group (table I).

It was observed that 7.14% ($n = 02$) of patients were smokers. In the placebo group, 17.86% ($n = 5$) were ex-smokers and 75.00% ($n = 21$) non-smokers. In the supplemented group, 28.57% ($n = 8$) were ex-smokers and 64.29% ($n = 18$) had never smoked (table I).

Regarding alcoholism, 17.86% ($n = 5$) of patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* related alco-

holic beverage consumption, while in the placebo group this number reached 10.71% ($n = 3$) (table I).

In both groups 7.14% ($n = 2$) of patients practiced some physical activity (table I). After six months of treatment, an increased number of patients were observed to have adhered to physical activity, 21.43% ($n = 6$) and 35.71% ($n = 10$) in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups, respectively.

Effects of Agaricus sylvaticus in glucose and lipid metabolism

Initially, the placebo group had an average of fasting glucose concentration of 94.36 ± 15.34 mg/dL, and after three months a significant increase to 98.12 ± 15.54 mg/dL ($p = 0.03$) occurred, remaining at normal levels (70-110 mg/dL); during the sixth months of supplementation a significant increase was observed once again in plasma glucose concentration of 98.52 ± 9.03 mg/dL ($p = 0.01$), remaining within normal levels (fig. 2). Similarly, the group supplemented with *Agaricus sylvaticus* had an average glucose concentration of 95.92 ± 11.64 mg/dL in the beginning, which after three months was reduced to 94.88 ± 12.24 mg/dL, though

Table I
Characteristics of the studied population, n = 56

Characteristics	Groups			
	Placebo (n = 28)		Agaricus sylvaticus (n = 28)	
<i>Sex</i>	<i>n</i>	<i>Fp*</i>	<i>n</i>	<i>Fp*</i>
Female	16	57,10%	16	57,10%
Male	12	42,90%	12	42,90%
<i>Age</i>				
< 30 years	00	0,00%	03	10,71%
≥ 30 and < 45 years	03	10,71%	02	7,14%
≥ 45 and < 60 years	13	46,43%	10	35,71%
≥ 60 and < 80 years	12	42,86%	13	46,43%
<i>Stadium</i>				
Stadium I	04	14,29%	08	28,57%
Stadium II	10	35,71%	06	21,43%
Stadium III	14	50,00%	14	50,00%
<i>Tobaccoism</i>				
Non-smoker	21	75,00%	18	64,29%
Ex-smoker	05	17,86%	08	28,57%
Smoker	02	7,14%	02	7,14%
<i>Alcoholic beverage</i>				
Non-alcoholic	25	89,29%	23	82,14%
Alcoholic	03	10,71%	05	17,86%
<i>Physical activity</i>				
Non-sedentary	02	7,14%	02	7,14%
Sedentary	26	92,86%	26	92,86%

*Fp = percentage frequency.

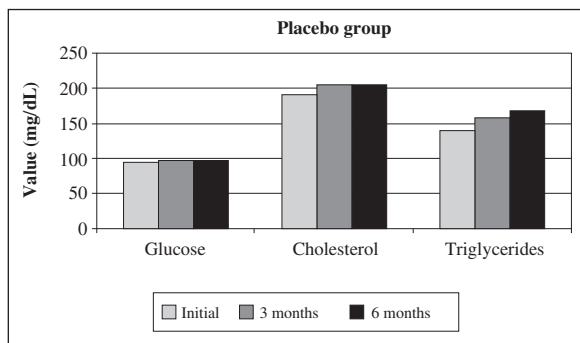


Fig. 2.—Evolution of fasting plasma glucose, total cholesterol and triglycerides in the placebo group during the entire monitoring period (n = 56).

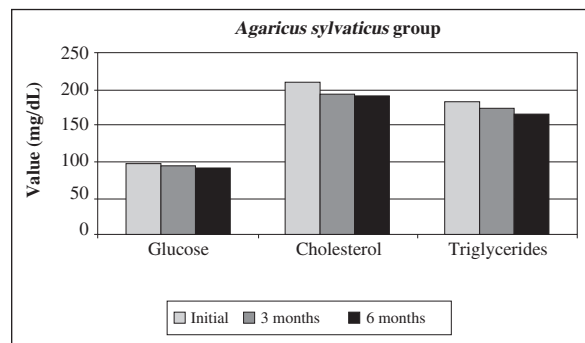


Fig. 3.—Evolution of fasting plasma glucose, total cholesterol and triglycerides in the Agaricus sylvaticus group during the entire monitoring period (n = 56).

statistically non-significant ($p = 0.65$). During sixth months of supplementation, a more significant reduction of fasting plasma glucose levels occurred; from 94.88 ± 12.24 mg/dL to 92.86 ± 6.82 mg/dL ($p = 0.01$) (fig. 3).

As for the analysis of total cholesterol (reference value = 140-200 mg/dL) the following results were

observed: the placebo group had an initial total cholesterol of 192.71 ± 35.70 mg/dL, after three months it was observed an increase (from 192.71 ± 35.70 mg/dL to 204.68 ± 56.09 mg/dL, $p = 0.08$) and in the sixth months, there was again an increase (from 192.71 ± 35.70 mg/dL to 203.32 ± 48.78 mg/dL, $p = 0.08$), but these alterations were non-relevant statistically (figure

2). The *Agaricus sylvaticus* group had initially a total cholesterol of 207.36 ± 52.67 mg/dL, within three months 194.68 ± 44.66 mg/dL, and after six months 191.11 ± 39.72 mg/dL, with significant reduction of total cholesterol, with $p = 0.05$ and $p = 0.01$, respectively (fig. 3).

In the placebo group, it was observed a significant increase of serum TG (reference value = 65-150 mg/dL) within three months (from 137.93 ± 59.19 mg/dL to 157.54 ± 68.45 mg/dL, $p = 0.01$) and after six months (from 137.93 ± 59.19 mg/dL to 169.65 ± 89.13 mg/dL, $p = 0.0001$) (fig. 2). These alterations were not observed in the supplemented group that presented decreased TG within three months (from 181.64 ± 187.62 mg/dL to 174.79 ± 168.17 mg/dL, $p = 0.33$) and after six months (from 181.64 ± 187.62 mg/dL to 168.04 ± 146.91 mg/dL, $p = 0.18$) of treatment (fig. 3).

Effects of Agaricus sylvaticus on biochemical and enzymatic parameters

In the placebo group, a significant increase was observed in serum urea levels within three months ($p = 0.0001$), and a non-significant increase ($p = 0.30$) within six months of monitoring. Opposite results were found in the *Agaricus sylvaticus* group throughout treatment. However, these changes are not statistically relevant (table II).

In relation to serum creatinine, a non-significant increase was observed in the placebo group after three and six months of monitoring, with $p = 0.38$ and $p = 0.37$, respectively. These results were not found in the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*, which presented a significant reduction of serum creatinine levels within six months of supplementation, $p = 0.05$ (table II).

Upon analyzing serum uric acid, alkaline phosphatase and total direct and indirect bilirubin levels, neither group showed statistically relevant alterations during the whole monitoring period (table II).

In the *Agaricus sylvaticus* group, there was a significant reduction of AST and ALT after six months of treatment, with $p = 0.05$ and $p = 0.04$, respectively. These results were not found in the placebo group (table II).

A significant reduction was detected in IgA ($p = 0.0001$) and IgM ($p = 0.02$) and non-significant reduction in IgG ($p = 0.20$) in the *Agaricus sylvaticus* group after six months of treatment, facts not observed in the placebo group (table II).

In relation to total proteins and protein fractions, a significant reduction of total protein was observed in the placebo group within six months ($p = 0.01$) while there was non-significant reduction ($p > 0.05$) of albumin and globulin within three and six months of monitoring. In the group supplemented with *Agaricus sylvaticus*, a significant increase of total protein was observed after three and six months ($p = 0.0001$), of

globulin ($p = 0.02$) within three months, and an insignificant increase of other parameters during the treatment. Analyzing the A/G ratio in both groups, no statistically relevant alteration was observed (table II).

Effects of Agaricus sylvaticus on blood pressure

Initially the placebo group had an average SBP of 127.31 ± 18.01 mm/Hg, after three months an insignificant increase to 128.65 ± 17.86 mm/Hg, ($p = 0.33$) occurred, and in six months a significant increase to 134.23 ± 20.82 mm/Hg ($p = 0.01$) was observed. The supplemented group initially had an average SBP of 127.88 ± 15.37 mm/Hg, after three and six months a significant reduction to 119.23 ± 13.83 mm/Hg ($p = 0.0001$) and 120.42 ± 12.77 mm/Hg ($p = 0.0001$), respectively was observed.

The average DBP in the placebo group before starting treatment was 77.12 ± 10.41 mm/Hg with a significant increase to 88.08 ± 11.23 mm/Hg ($p = 0.0001$) after three months and 80.38 ± 10.38 mm/Hg ($p = 0.02$) after six months of monitoring. The *Agaricus sylvaticus* group initially had an average DBP of 82.50 ± 8.63 mm/Hg with significant reduction within three (75.38 ± 9.89 mm/Hg, $p = 0.0001$) and six months (76.35 ± 8.19 mm/Hg, $p = 0.0001$) of supplementation.

Discussion

The highest prevalence of patients in the present study belongs to the female gender, which corroborates with the estimates of the National Cancer Institute that there is a predominance of colorectal cancer among women when compared to men.¹⁷

The average age was 56 and 59 years old in the *Agaricus sylvaticus* and placebo groups respectively. Such results are confirmed by literature, which indicates the highest incidence of colorectal cancer among patients over 50 years of age.¹

Fifty percent of patients in the placebo and *Agaricus sylvaticus* groups belonged to stadium III, by TNM (primary tumor, regional lymph nodes and metastasis at a distance) and Duke's classification systems of malignant tumors of the International Union Against Cancer (UICC).^{18,19} Similar results were found in other studies, showing a delay in diagnosing the majority of patients, thus significantly jeopardizing the prognostic.²⁰

Information on both groups verified the presence of smokers and consumers of alcoholic beverage even in the presence of the disease. Scientific evidences have shown that exposure to smoking may increase the risk of colorectal cancer development as well as high mortality from this disease. Similarly, studies indicate that excessive consumption of alcoholic beverages is a risk factor for adenomas and colorectal cancer.¹

In this study, only a small percentage of patients belonging to the placebo and *Agaricus sylvaticus*

Table II
Results of the biochemical and enzymatic tests of the placebo and Agaricus sylvaticus groups (n = 56)

Tests	Placebo group (n = 28)			Agaricus sylvaticus group (n = 28)			Referential value
	Initial	3 months	p**	Initial	3 months	p*	
Urea	30.92 ± 9.69	34.92 ± 10.12	0.0001	30.00 ± 10.02	29.19 ± 13.12	0.34	10-50 mg/dL
Creatinine	0.87 ± 0.17	0.88 ± 0.19	0.38	0.92 ± 0.29	0.92 ± 0.25	0.44	0.7-1.4 mg/dL
Total bilirubin	0.84 ± 1.43	0.84 ± 1.39	0.50	0.64 ± 0.26	0.68 ± 0.33	0.28	0.0-1.0 mg/dL
Indirect bilirubin	0.41 ± 0.13	0.45 ± 0.20	0.12	0.50 ± 0.25	0.53 ± 0.23	0.32	0.0-0.8 mg/dL
Direct bilirubin	0.12 ± 0.05	0.13 ± 0.06	0.31	0.14 ± 0.06	0.15 ± 0.14	0.31	0.0-0.2 mg/dL
AST	19.42 ± 8.37	19.12 ± 4.93	0.40	21.12 ± 9.72	20.31 ± 10.72	0.32	0.0-38 U/L
ALT	20.46 ± 16.98	18.35 ± 8.49	0.21	21.77 ± 18.55	20.08 ± 12.48	0.30	0.0-41 U/L
Total protein	7.00 ± 0.51	6.78 ± 0.46	0.27	6.96 ± 0.61	7.29 ± 0.47	0.0001	6.1-7.9 g/dL
Albumin	4.19 ± 0.50	3.96 ± 0.47	0.21	4.21 ± 0.50	4.25 ± 0.27	0.32	3.5-4.8 g/dL
Globulin	2.84 ± 0.36	2.91 ± 0.34	0.23	2.81 ± 0.49	3.03 ± 0.46	0.02	1.0-4.0 g/dL
A/G ratio	1.49 ± 0.23	1.44 ± 0.23	0.14	1.58 ± 0.47	1.44 ± 0.27	0.07	> 1.0
Alkaline phosphatase	211.8 ± 62.86	198.26 ± 59.13	0.24	208.65 ± 91.10	199.88 ± 59.19	0.23	65-300 U/L
Uric acid	4.60 ± 1.27	4.56 ± 1.09	0.17	4.85 ± 1.99	6.43 ± 7.25	0.13	2.0-6.0 mg/dL
IgA	343.76 ± 288.16	260.94 ± 104.73	0.08	333.79 ± 122.17	321.49 ± 125.53	0.23	70-400 mg/dL
IgG	1,320.6 ± 454.0	1,340.4 ± 351.3	0.39	1,411.4 ± 260.57	1,303.62 ± 384.5	0.06	70-1,600 mg/dL
IgM	141.38 ± 55.39	138.10 ± 60.05	0.68	121.49 ± 44.46	117.55 ± 47.18	0.26	40-230 mg/dL

Applied tests: T- student and F. The values represent the average ± standard deviation.

*Comparison between the initial values and values after three months. P = p-value.

**Comparison between the initial values and values after six months. P = p-value.

groups stated to have practiced some physical activity before starting treatment. After six months, observation showed a growing interest in physical activity by both groups; however, the supplemented group showed a higher number of patients. Studies have demonstrated that physical activity reduces the risk of colorectal cancer whose main mechanism seems to be the improvement of insulin resistance¹. Other probable mechanism related to this effect includes: reduction of intestinal transit time, reduction of contact of carcinogens with intestinal cells, improvement on prostaglandin levels, modification of the biliary acid metabolism and a boosted immune system.²¹

Alterations in carbohydrate, protein, and lipid metabolism have been reported in patients with cancer^{5,12} such as: glucose intolerance, decreased insulin secretion, insulin resistance, increase in synthesis and turnover of glucose, elevated Cori cycle activity, increased protein turnover, increase in hepatic protein synthesis, elevated muscle catabolism, depletion of lipid deposits, increased lipolysis, increase of glycerol and fatty acids turnover, reduced lipogenesis and hyperlipidemia.¹² Nevertheless, it has been hypothesized that the tumor itself is responsible for these metabolic abnormalities and for alterations in nutrient intake with significant repercussion on the nutritional status of oncological patients.⁵

Mechanisms related to the process of oncogenesis involve the secretion of cytokines, regulatory and counterregulatory hormones, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), interferon-gamma (ITF- γ), glucagon, cortisol, catecholamines, growth hormone, serotonin, leptin, lipid-mobilizing factor (LMF), and proteolysis-inducing factor (PIF).¹²

Scientific evidence have demonstrated that bioactive compounds present in *Agaricaceae* fungi exert antitumor, anticarcinogenic, antimutagenic, immunomodulatory,^{9,22} hypolipidemic, hypocholesterolemic,¹⁴ hypoglycemic,⁵ hypotensive²³ activities, and others that act in bioregulation and preservation of body homeostasis.⁹

Glucans, proteoglucans, lectins, ergosterol, triterpenes, arginine, among other active substances, are commonly present in medicinal fungi.^{5,11,24} The mechanisms of action of these substances are not entirely elucidated in the literature, but evidences suggest that these bioactive compounds may modulate the process of carcinogenesis as it initiates, modulate promotion and progression stages thus bringing additional benefits to patients with various types of cancer.¹¹

In the present study, a significant reduction of fasting glycemia was observed in the *Agaricus sylvaticus* group after six months of supplementation. Opposite results were found in the placebo group, where a significant increase in glycemic levels was attested. A study to determine whether *Agaricus blazei* Murrill improves insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with metformin and glicazide showed significant reduction of insulin resistance index and elevated

adiponectin concentrations in the supplemented group compared to the placebo group²⁵. Experimental studies carried out with rats with type 1 diabetes have demonstrated that the administration of medicinal fungi has important hypoglycemic action through secretion and/or action of insulin.²⁶

The main substance responsible for the metabolic attributes of *Agaricaceae* fungi is the β -glucan,⁹ a soluble alimentary fibers capable of bringing down peaks of insulin and postprandial glucose and its respective curves, promoting beneficial effects towards glucose tolerance.²⁷

Hypotheses suggest that the intrinsic mechanisms of these fibers retards gastric emptying, reduces absorption of carbohydrates, and stimulates the secretion of gastrointestinal inhibiting peptide, cholecystokinin and enteric glucagon hormones which together with parasympathic stimulation promote retardation of gastric emptying, increasing intestinal motility and the release of insulin by the pancreas.²⁸

The supplemented group with *Agaricus sylvaticus* showed significant reduction of TC levels and non-significant reduction of TG levels throughout the treatment period, facts not observed in the placebo group. Research has shown that several medicinal fungi constitute a natural diet essential for the control of dyslipidemia. The potential lipid-lowering effect of polysaccharides extracted from *Pholiota nameko* fungi, including the ability to reduce the serum concentration of TC, TG, low-density lipoprotein (LDL) and phospholipids levels, as well as capacity to increase high-density lipoprotein (HDL), was established in hyperlipidemic experimental models.²⁹ Other studies conducted with laboratory animals have also shown that certain species of fungi are capable of significantly reducing the very low-density lipoprotein (VLDL), atherogenic index and activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase enzyme.^{30,31} An experimental study has found abnormal levels of triglycerides in animals with solid Walker 256 tumor, whereas the group treated with *Agaricus sylvaticus* showed significant reduction when compared to the animals treated with placebo, indicating beneficial effects of a therapy with this mushroom⁵. Percario et al³² verified the preventive effects of atherosclerosis in rabbits after supplementation with *Agaricus sylvaticus* and demonstrated potent antioxidant action of this fungus as it prevented the development of atheromatous plaques in the supplemented group.

β -glucans are capable of lowering serum cholesterol and other seric lipids,³⁰ although the active mechanisms of these substances have not been totally detailed in literature.¹² It has been widely recognized that this property is multifactorial, involving biliary acids and cholesterol increase in fecal excretion,³⁰ alterations in intestinal absorption and secretion of pancreatic and/or intestinal hormones, alterations in lipoprotein and bile acids metabolism, increase in viscosity of small intestine with reduced absorption and/or re-absorption of

biliary acids and cholesterol and/or triglyceride, and production of short-chain fatty acids, particularly propionate, a fermentable metabolite of soluble fibers.³³ Triterpenes also contribute to explain the hypolipidemic effects, since it acts as inhibitor of enzymes such as cholesterol synthase and angiotensin-converting enzyme.³⁴

Abnormal levels of urea and creatinine have been widely studied in oncological patients.⁵ These patients often display skeletal muscle catabolism, in consequence do not preserve the skeletal muscle protein and do not release large amounts of nitrogen in the form of urea. The gluconeogenesis, which converts amino acids into glucose, is linked to the rate at which ammonium ions in the liver are converted into either urea or glutamine.³⁵ The catabolism of body proteins and oxidation of released amino acids in this process generate ammonia, which in turn, is predominantly incorporated into urea by the liver. This catabolism increases with tumor progression, which culminates in increased production of urea. During periods of severe metabolic stress, protein catabolism and urea production may increase significantly.^{5,35} Therefore, daily intake of protein is essential for the preservation of muscle mass and body nitrogen reserves, and the measurement of creatinine levels has been shown to be a useful marker of protein to evaluate nutritional status.⁵

In the present study, a significant increase was observed in urea levels in the placebo group and a significant reduction of creatinine in the supplemented group, implying that the nutrients present in *Agaricus sylvaticus*, particularly proteins and amino acids may reduce the catabolic state common in oncological patients. In an experimental study, rats inoculated with Walker 256 tumor presented higher levels of urea compared to the control animals, but the animals that received *Agaricus sylvaticus* solution presented a significant reduction in blood urea levels compared to those treated with placebo. Similarly, alterations were observed in creatinine levels in animals with Walker 256 tumor compared to control animals.⁵ Fungi from the *Agaricaceae* family are rich in arginine, a nutrient with important immunomodulatory property and essential to the preservation of muscle mass and nitrogen reserves⁵, since it is able to enhance the immune system through growth hormone release.³⁶

Significant alterations in serum uric acid, alkaline phosphatase, total and fraction bilirubin levels, have not been found in either group during the entire monitoring period. However, studies show that certain medicinal fungi are capable of significantly reducing alkaline phosphatase, total bilirubin and hepatic collagen content, consisting of a promising antifibrotic agent.³⁷

The activity of AST and ALT in the liver, decreases in cachexic cancer patients, indicating a reduction in alanine and aspartic acid through degrading processes. In repletion, with a normal protein diet, the hepatic levels of such enzymes are restored to normal. Therefore, in cancer patients these hepatic enzymes increase dur-

ing protein depletion and decrease on repletion, indicating that cancer is more efficient in competing with the liver by intake of amino acids as an energetic source and nitrogenated.³⁵

In the present study it was observed a significant reduction of AST and ALT, in the supplemented group with *Agaricus sylvaticus*, whereas in the placebo group these alterations were not found. Wang et al.³⁸ demonstrated that *Ganoderma lucidum* polysaccharides may significantly improve the serum hepatic enzyme levels of ALT and AST in rats with immune hepatic injury induced by bacillus Calmette-Guerin (BCG). Hi et al.,¹⁴ in order to assess the effect of concentrated extract of *Agaricus sylvaticus* in rats inoculated with Pritane, showed that the group of animals inoculated with this drug and supplemented with the fungus, presented little neoplastic alterations compared to the control group. Albumin, ALT and AST levels were within reference values, suggesting a protective effect of *Agaricus sylvaticus*, without producing toxic effect in studies with animals. Gonzaga et al.²² in an experiment with rats transplanted with sarcoma 180, did not observe renal (urea) nor hepatic (ALT and AST) alterations in rats treated with *Agaricus blazei* Murrill only or in combination with 5-FU (fluorouracil). The authors, however, observed significant antitumoral effect by inhibition of tumor growth promoted by the *Agaricus blazei* Murrill, reinforcing the potential anticarcinogenic effect of these medicinal fungi. Hsu et al.³⁹ observed a significant reduction in hepatic enzyme levels, with consequent normalization in patients with chronic hepatitis B and with abnormal liver function after receiving *Agaricus blazei* Murrill extracts. These studies have proved the hepatoprotective effects attributed to medicinal fungi whose probable mechanism of action may be the inhibition of hepatic oxidative stress due to its antioxidant action and ability to fight against free radicals.⁴⁰

In the present study the supplemented group with *Agaricus sylvaticus* showed a significant reduction of IgA and IgM and, in the placebo group no significant alterations were found. However, opposite results were found in other studies conducted in oncological patients undergoing chemotherapy and supplemented with other medicinal fungi.^{41,42} *In vivo* studies have revealed that extracts of specific fungi possess non-significant immunological effect on individuals with normal parameters; however, they are able to restore the depressed immunological responsiveness caused by tumors, reaching normal levels.¹⁶ These factors may partially explain the results found in immunoglobulin levels of patients supplemented with *Agaricus sylvaticus* in this study.

In the supplemented group, there was a significant increase in total protein levels during the treatment, while opposite results were found in the placebo group. The A/G ratio did not change significantly in both groups. However, as we verified a significant reduction of total protein in the placebo group, it was found that

this had occurred at the expense of a reduction in albumin with consequent increase in globulin, events not observed in the supplemented group. A study in patients with acute non-lymphocytic leukemia treated with chemotherapy and supplemented with *Agaricus blazei* Murrill showed significant improvement in serum albumin levels and A/G ratio.⁴¹ Other studies in patients with gastrointestinal cancer showed no changes in total protein and protein fractions, and A/G ratio in the supplemented group with *Agaricus blazei* Murrill, whereas the placebo group presented insignificant reduction of total protein and albumin, insignificant increase of globulin, and significant reduction of A/G ratio, suggesting that controlled immunity inhibits tumoral growth.⁴²

It's important to point out that the referred dosages of ALT and AST in the *Agaricus sylvaticus* group of the present study, were compared to normal dosages of albumin since it may reflect an increase in the capacity of hepatic synthesis, indicating a possible improvement in this group as a result of supplementation with these medicinal fungi.

Scientific evidence shows that β -glucans act on the immune system through stimulation of natural killer cells, T lymphocytes, B lymphocytes and complementary cells, which lead to an increase in the number and function of macrophages and monocytes, with subsequent proliferation and/or production of antibodies and various cytokines such as IL-2, IL-6, TNF- α and γ -ITF, preventing regeneration and metastasis of cancer.^{8,9}

Both SBP and DBP were considerably reduced in the supplemented group during treatment, whereas in the placebo group it showed an important increase in blood pressures. A study in tracheostomized experimental models showed substantial reduction in mean arterial pressure as well as in heart rate after supplementation with *Agaricus blazei* Murrill.²³ Another study showed that administration of *Tricholoma mongolicum* in rats, promoted a reduction in mean arterial pressure of 95.3 ± 7.4 mmHg.⁴⁴ Investigators hypothesized that the probable mechanism of action refers to vasorelaxation via production of adenosine A2 receptors and/or production of nitric oxide.^{23,44} The gamma-aminobutyric acid (GABA) can be found in some species of medicinal fungi, which may also explain the reduction in mean arterial pressure by direct action on blood vessels or ganglionic blockage, with subsequent release of transmitters in sympathetic nerve terminals, or the somatory of these two effects. It is worth mentioning that certain fungi are rich in potassium and calcium, and since calcium may activate potassium channels in vascular smooth muscle, causing hyperpolarization and relaxation, it partly explains the reduction in blood pressure.²³ Arginine also plays an important role in regulating cardiovascular function, as it is a precursor of nitric oxide, a potent neurotransmitter that has a vital role in the dilatation and constriction of small cerebral blood vessels.³⁶

Despite the fact that the mechanisms of the bioactive compounds present in *Agaricaceae* fungi have not been

totally clarified in literature, the nutrients present in *Agaricus sylvaticus* may contribute to reducing the catabolic state in oncological patients and assist in the reduction of metabolic abnormalities, and biochemical, enzyme and blood pressure parameters in these patients.

Conclusion

The results suggest that dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi is capable of exerting metabolic benefits in addition to the benefits in the biochemical, enzymatic and blood pressure parameters of patients with colorectal cancer in the postsurgical phase. Nevertheless, given the scarcity of studies in literature, further randomized clinical trials such as this, are still necessary to determine dosage and other clinical conditions for the adjuvant use of *Agaricus sylvaticus* to be beneficial.

References

1. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. *Rev Bras Cancerol* 2007; 53 (3): 277-89.
2. Martellucci J, Civitelli S, Dhama A, Tanzini G. Familiar colorectal cancer: a concept revisited. *Colorectal Dis* 2009; 11 (2): 133-7.
3. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli H, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2009; 11 (2): 157-61.
4. Araújo FF, Silva CC, Fortes RC. Terapia nutricional enteral em pacientes oncológicos: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2008; 19 (1): 61-70.
5. Taveira VC, Reis MA, Silva MF, Novaes MRCG. Hematological and metabolic effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* fungi on rats bearing solid Walker 256 tumor. *Exp Biol Med* 2008; 233 (11): 1341-47.
6. Toscano BAF, Coelho MS, Abreu HB, Logrado MHG, Fortes RC. Câncer: implicações nutricionais. *Com Ciências Saúde* 2008; 19 (2): 171-180.
7. Santos Jr JCM. Câncer ano-reto-cólico: aspectos atuais III – câncer de reto – terapêutica neoadjuvante. *Rev bras Coloproct* 2008; 28 (1): 108-18.
8. Novaes MRCG, Fortes RC. Efeitos antitumorais de cogumelos comestíveis da família *Agaricaceae*. *Rev Nutr Bras* 2005; 4 (4): 207-17.
9. Fortes RC, Taveira VC, Novaes MRCG. The immunomodulator role of β -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21 (2): 163-8.
10. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Spring* 2006; 49 (2): 159-70.
11. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, Novaes MRCG. Qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal em uso de suplementação dietética com fungos *Agaricus sylvaticus* após seis meses de seguimento: ensaio clínico aleatorizado e placebo-controlado. *Rev bras Coloproct* 2007; 27 (2): 130-38.
12. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos *Agaricaceae* e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52 (4): 363-71.
13. Hetland G, Johnson E, Lyberg T, Bernardshaws S, Tryggstad AMA, Grinde EtB. Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill on immunity, infection and cancer. *Scandinavian Journal of Immunology* 2008; 68: 363-70.
14. Hi EMB, Azevedo MRA, Bach EE, Ogata TRP. Efeito protetor do *Agaricus sylvaticus* em fígado de ratos do tipo wistar inoculado com pristane. *Saúde Coletiva* 2008; 05 (21): 76-79.

15. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial para Coleta de Sangue Venoso. 1ª edição. São Paulo. 2005. pp. 01-76.
16. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 17. 98 p.: il.
18. Diniz BSO, Lacerda-Filho A. Prevenção secundária do câncer colorretal em indivíduos assintomáticos de baixo risco. *Rev Med Minas Gerais* 2004; 14 (1): 46-52.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: 19. p. 254.
20. Saad-Hossne R, Prado RG, Bakonyi Neto A, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev bras Coloproct* 2005; 25 (1): 31-37.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer de intestino/ Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Colégio Brasileiro de Cirurgões. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro: 21. 36 p.: il.
22. Gonzaga MLC, Bezerra DP, Alves APNN, Alencar NMN, Mesquita RO, Lima MW et al. In vivo growth-inhibition of sarcoma 180 by an α -(1-4)-glucan- β -(1-6)-glucan-protein complex polysaccharide obtained from *Agaricus blazei* Murril. *J Nat Med* 2009; 63: 32-40.
23. Singi G, Damasceno DD, Andréa EDD, Alexandre GMB, Singi MB, Alves LC et al. Efeitos agudos da aplicação endovenosa do cogumelo-do-sol (*Agaricus blazei* Murril) sobre a pressão arterial média e a frequência cardíaca de ratos anestesiados. *Rev Bras Farmacogn* 2006; 16 (4): 480-84.
24. Novaes MRCG, Novaes LCG, Melo AL, Recôva VL. Efeitos do cogumelo *Agaricus sylvaticus* no sistema hematopoético de ratos com tumor ascítico de Walker 256. *Rev Bras Cancerol* 2008; 54 (2): 147-52.
25. Hsu C-H, Liao Y-L, Lin S-C, Hwang K-C, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murril in combination with metformin and glicazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, Double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Altern Complement Med* 2007; 13 (1): 97-102.
26. Hwang H-J, Kim S-W, Lim J-M, Joo J-H, Kim H-O, Kim H-M, et al. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2005; 76: 3069-80.
27. Behall AM, Schofield DJ, Hallfrisch JG, Liljeberg-Elmståhl HGM. Consumption of both resistant starch and α -glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 976-81.
28. Catalani LA, Kang EMS, Dias MCG, Maculevicius J. Fibras alimentares. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18 (4): 178-82.
29. Li H, Zhang M, Ma G. Hypolipidemic effect of the polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Nutrition* 2009; 1-7.
30. Cheung PCK. Plasma and hepatic cholesterol levels and fecal neutral sterol excretion are altered in hamsters fed straw mushroom diets. *J Nutr* 1998; 128 (9): 1512-16.
31. Yang BK, Park JB, Song CH. Hypolipidemic effect of an exopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Hericium erinaceus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67 (6): 1292-98.
32. Percario S, Odorizzi VF, Souza DR, Pinhel MA, Gennari JL, Gennari MS et al. Edible mushroom *Agaricus sylvaticus* can prevent the onset of atheroma plaques in hypercholesterolemia rabbits. *Cell Mol Biol* 2008; 17 (54): 1055-61.
33. Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, Nakano M. Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber, and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Exp Biol Med* 2001; 226 (8): 758-65.
34. Taveira VC, Novaes MRCG. Consumo de cogumelos na nutrição humana: uma revisão da literatura. *Com Ciências Saúde* 2007; 18 (4): 315-22.
35. Lai H-S, Lee J-C, Lee P-H, Wang S-T, Chen W-J. Plasma free amino acid profile in cancer patients. *Seminars in Cancer Biology* 2005; 15 (4): 267-76.
36. Novaes MRCG, Novaes LCG, Taveira VC. Pharmacological effects of *Agaricales* fungi: a review of evidence. *Rev Cien Med Campinas* 2007; 16 (2): 87-95.
37. Park EJ, Ko G, Kim J, Sohn DH. Antifibrotic effects of a polysaccharide extracted from *Ganoderma lucidum*, glycyrrhizin, and pentoxifylline in rats with cirrhosis induced by biliary obstruction. *Biol Pharm Bull* 1997; 20 (4): 417-20.
38. Wang X, Zhao X, Li D, Lou Y-Q, Lin Z-B, Zhang G-L. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30 (9): 1702-06.
39. Hsu C-H, Hwang K-C, Chiang Y-H, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murril extract normalizes liver function in patients with chronic hepatitis B. *J Altern Complement Med* 2008; 14 (3): 299-301.
40. Shi Y, Sun J, He H, Guo H, Zhang S. Hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* peptides against D-galactosamine-induced liver injury in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2008; 117: 415-19.
41. Hui TX, Guo LZ, Jing W, Ito H, Shimura K, Zhi WJ. Clinical observation on treatment of acute non lymphocytic leukemia with *Agaricus blazei* Murril. *Nutr Notebook* 1988; 886.
42. Jing W, Min MX, Zheng CR, Zhi WJ, Ito W, Shimura K. Observation on treatment effect of *Agaricus blazei* Murril against alimentary tract tumor. *Nutr Notebook* 1988; 866-82.
43. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 976-84.
44. Wang HX, Ooi VE, Ng TB, Chiu KW, Chang ST. Hypotensive and vasorelaxing activities of a lectin from the edible mushroom *Tricholoma mongolicum*. *Pharmacol Toxicol* 1996; 79 (6): 318-23.

Original

Maternal BMI and migration status as predictors of childhood obesity in Mexico

A. Jiménez-Cruz¹, J. M. Wojcicki², M. Bacardí-Gascón¹, A. Castellón-Zaragoza¹, J. L. García-Gallardo¹, N. Schwartz³ and M. B. Heyman²

¹Nutrition. Universidad Autónoma de Baja California. Tijuana. Mexico. ²Department of Pediatrics. University of California. San Francisco. San Francisco, CA. United States. ³Anthropology. COLEF. Tijuana. Mexico.

Abstract

Objective: To assess the association of maternal migration to Baja California, body mass index (BMI) status, children's perceived food insecurity, and childhood lifestyle behaviors with overweight (BMI > 85% ile), obesity (BMI > 95% ile) and abdominal obesity (Waist Circumference > 90% ile).

Methods: Convenience sampling methods were used to recruit a cross-sectional sample of 4th, 5th and 6th grade children and their parents at Tijuana and Tecate Public Schools. Children's and parents' weights and heights were measured. Children were considered to have migrant parents if parents were not born in Baja California.

Results: One hundred and twenty-two children and their parents were recruited. The mean age of the children was 10.1 ± 1.0 years. Forty nine per cent of children were overweight or obese. Children with obese parents (BMI > 30) had greater odds of being obese, Odds Ratio (OR) 4.9 (95% Confidence Interval (CI), 1.2-19, p = 0.03). Children with migrant parents had greater odds of being obese, OR = 3.7 (95% CI, 1.6-8.3), p = 0.01 and of having abdominal obesity, OR = 3.2 (95% CI, 1.4-7.1, p = 0.01). Children from migrant parents have greater risk of higher consumption of potato chips, OR = 8.0 (95% CI, 2.1 -29.1, p = 0.01). Children from non-migrant parents had greater odds of being at risk of hunger.

Conclusions: Parental obesity and migration are associated with increased risk of obesity among Mexican children. Children whose parents were born in Baja California have greater odds of being at risk of hunger. Further studies should evaluate the role of migration on risk for childhood obesity.

(Nutr Hosp. 2011;26:187-193)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4592

Key words: *Childhood. Obesity. Migratio. Food intake. Hunger.*

Correspondence: Arturo Jiménez-Cruz.
Universidad Autónoma de Baja California.
Calzada Tecnológico.
14418 Tijuana. BC. Mexico.
E-mail: arturojimenezc@yahoo.com

Recibido: 18-IX-2009.
1.ª Revisión: 12-XI-2009.
Aceptado: 22-IX-2009.

IMC MATERNO Y MIGRACIÓN COMO PREDICTOR DE OBESIDAD INFANTIL DE MÉXICO

Resumen

Objetivo: Determinar la asociación entre la inmigración materna a Baja California, el índice de masa corporal (IMC), la percepción de inseguridad alimentaria de los niños, y los estilos de vida y el sobrepeso, (BMI > 85% ilar), la obesidad (BMI > 95% ilar) y la obesidad abdominal (Circunferencia de Cintura > 90% ilar).

Métodos: Se realizó una muestra por conveniencia, en la que se reclutaron niños de 4.º a 6.º grado de primaria y a sus padres, de escuelas públicas de Tijuana y Tecate. Se midió el peso y la estatura de los niños. Los padres que no nacieron en el estado de Baja California se consideraron inmigrantes.

Resultados: Fueron reclutados 122 pares de padres y niños. La edad media de los niños fue de 10,1 ± 1,0 años. Cuarenta y nueve por ciento de los niños presentaron sobrepeso u obesidad. Los niños con padres obesos (BMI > 30) presentaron mayor riesgo de obesidad, Razón de Momios (RM) 4,9 (95% Intervalo de confianza (IC) 1,2-19, p = 0,03). Los niños con padres inmigrantes presentaron mayor riesgo de tener obesidad, RM = 3,7 (95% IC, 1,6-8,3, p = 0,01) y obesidad abdominal, RM = 3,2 (95% IC, 1,4-7,1, p = 0,01). Los niños con padres inmigrantes presentaron mayor riesgo de consumo de patatas fritas, RM = 8,0 (95% CI, 2,1-29,1, p = 0,01). Los niños de padres no inmigrantes presentaron mayor riesgo de hambre.

Conclusiones: La obesidad paterna y la inmigración estuvieron asociadas con el aumento de obesidad infantil. Los niños de padres nacidos en Baja California presentaron mayor riesgo de hambre. Se requieren más estudios que valoren el papel de la inmigración sobre el riesgo de obesidad.

(Nutr Hosp. 2011;26:187-193)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4592

Palabras clave: *Obesidad infantil. Inmigración. Ingesta de alimentos. Hambre.*

Introduction

Prevention of pediatric overweight (OW) has become a public health priority in the USA.¹ In several European countries, childhood OW and obesity especially among migrant children has also become an important health concern.² In Austria, the prevalence of OW and obesity was found to be significantly higher among children whose families migrated from Turkey and former Yugoslavia.² In Mexico, higher prevalence of childhood OW associated with food insecurity has been found in the Mexico-US border and among children from Central or Southern Mexican migrant parents compared with the Mexican national prevalence.^{3,4} While these reports document the association of migration with higher prevalence of childhood obesity, data are lacking that show evidence that parental migration and food insecurity are risk factors for child OW among population groups of the same genetic origin. In this study we evaluated maternal migration, parental BMI, children's food insecurity, and children's lifestyle behaviors and the associations of these factors with OW and obesity in children.

Methodology

Settings

In 2006, Baja California, which shares a strong economic and cultural relationship with the United States, had approximately 3,460,000 residents. Tijuana and Tecate are the most northwestern border Mexican cities. Tijuana had approximately 1,795 000 and Tecate 118,000 residents, accounting for about 55% of the total population of the state of Baja California.⁵ In the 2005-2006 academic years, Tijuana had 563 public elementary schools with 193,600 students, and Tecate had 66 public elementary schools with 13,958 students.⁵ Students attending public schools in Mexico are usually from middle to low socioeconomic status (SES).⁶

Subjects and recruitment procedures

Two public elementary schools from Tijuana and three from Tecate, where interviewers had previous collaborations, were chosen to participate in the study by convenience sampling at schools. School principals, teachers and parents were contacted and told about the purpose of the study. Parents were asked to participate before or after school hours. Every child in the 4th, 5th, and 6th grades at these two schools was recruited (n = 512). All parents of these children were asked to participate in the study; 25% (129) parents or relatives agreed to participate. The Human Subjects Committee of the University Autonomous of Baja California approved the study. Written informed consent was obtained from all parents.

Data collection

Two graduate research assistants in Tijuana and Tecate conducted all interviews. They were trained at one central location by two of the authors of this study (AJC, MBG) in taking anthropometric measurements for children and adults and in conducting interviews. Children's and parents' weights and heights and waist circumferences (WC) were measured as part of the interview process.

Anthropometric measurements

Height was measured to the nearest millimeter with a portable stadiometer (model 214 Rodad Rod, Seca Corp, Hanover, MD, USA). Weight was measured with electronic scales (model 2001, Tanita Corp, Tokyo, Japan) to the nearest 0.1 kg. Body mass index (BMI; in kg/m²) was subsequently calculated. WC was measured at the minimum circumference between the iliac crest and the rib cage. BMI values were compared with age/gender BMI percentiles from the Centers for Disease Control and Prevention Growth Charts (National Center for Health Statistics and National Center for Chronic Disease Prevention).⁷ Cutoff points were the 85th and 95th percentiles for OW, \geq 95th percentile for obesity and \geq 99th percentile for extreme obesity. WC measurements were compared to CDC growth charts defining $>$ 90th percentile for abdominal obesity for children,⁸ and 85 to 95th percentiles for OW and \geq 95th percentile for obesity in adults. Waist circumference cut points for abdominal obesity in adults was $>$ 35 inches for women and 40 inches for males.⁹

Questionnaires

We developed two questionnaires to measure child intake, food insecurity, migration and health history, parental stress and physical and leisure time activities. One questionnaire was designed for children and the other for parents or the child's primary caregiver. For some sections of the questionnaire we used previously validated instruments as referenced below.^{10,11,12} The parent questionnaire included questions on sociodemographic information, health history, food consumption,¹⁰ food insecurity¹⁰ physical activity, stress and family support,¹² and migration history. The children's questionnaire contained questions pertaining to food consumption, food security using the food insecurity questionnaire,¹¹ physical activity, food and nutrition knowledge, family environment, migration and psychosocial issues. Food security refers to the availability of food and one's access to it. A household is considered food insecure when its occupants perceive hunger or fear of starvation. The Food insecurity questions were: Did your household ever run out of money to buy food to make a meal?, Did you ever eat less than you felt

you should because there was not enough money to buy food?, Did you ever tell your parent (s) that you were hunger because there was not enough food in the house?, Did you ever go to bed hungry because there was not enough money to buy food? Did you ever cut the size of your meals or did you skip meals because there was not enough money to buy food? Children were classified as “hungry” if they responded affirmatively to five out of five questions, as “at risk of hunger” if they responded positively to one or as many as four of the five food questions.¹¹ Food Habits: Children were asked questions about frequency of breakfast, lunch, and eating outside. Food frequency questionnaire (FFQ) was administered for all single food items. The FFQ included the following food items: American Fast Food (burgers, pizzas, etc.), Mexican Fast Food (tacos, tortas), white bread, tortillas, beans, pastries, soft drinks, juices, sandwiches, and high-fat containing snacks (corn and potato chips), and salsa. Children were asked how often they eat each food item or group. Possible answers were never, once a month, one to seven a week. Physical activity questions related with frequency of walking and sports activities in and out school hours, sedentary activities were recorded by questions on frequency of TV, Video games watching. Health History questions were related to weight lost advice and treatment, depression, anxiety or another mental health conditions. Migration History: These questions were associated of migration status of each parent, comfortability at their neighborhood, keeping in touch with their relatives/family members, and visit to their home state, and perception of well-being in Tijuana. However, associations were only performed by the place of origin (born in Baja California or somewhere else).

To validate our questionnaire, 25 fifth grade children and their parents from a different elementary school in Tijuana were recruited and questionnaires were administered twice by direct interview within two weeks. Test-retest was conducted using Spearman correlation, ($r = 0.75, p < 0.05$).

Data analysis

Analyses were conducted using the Statistical Program for Social Sciences, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, 2001). Migration was defined as any parent

who was not born in the state of Baja California. We assessed the associations between parental migration, child food consumption, OW status, and hunger. The chi square test was applied to test for associations between categories of BMI-age/sex, WC-age of children, and BMI and WC of parents, OW and obesity in children, and weekly consumption of food items, physical activity, migration history, and hunger. Consumption of beans was assessed as a single item and without regard to the type of dish or preparation of the beans. Bivariate and multivariate non-adjusted logistic regression analysis was employed to estimate the odds of a child being OW, obese, or having abdominal obesity in relation to food consumption patterns, physical activity level, migration history, parental BMI and risk of hunger or hunger.¹¹ Child birthplace was not included in these models.

Results

Population demographics

Mean age of the parents interviewed ($n = 122$) was 37.0 ± 7.0 (22.0-65.0) years. Of the parents, 5% had a college degree, 66% had less than 10 years of education, and 85% have their own car. The mean age of the school children was 10.1 ± 1.0 (8.6-13.7) years. The prevalence of overweight and obesity and the children questionnaires answers of children whose parents participated in the study were not different from those whose parents did not participate.

Migration status

Interviews were conducted on 122 children and their primary care givers (106 mothers, 10 fathers and 13 relatives with primary responsibility for care of the child) (table Ia, Ib). Most parents (60%) had migrated from different Mexican states (Jalisco, 18%, Mexico City, 12%, Baja California Sur, 12%, Sinaloa, 9%, others 49%), while 40% were native to Baja California. Fifty-eight (55%) of mothers were born outside Baja California. Parents had lived a mean of 19 ± 12 (1-65) years in Tijuana. Seventy-three percent of children were born in Baja California.

Table Ia
Distribution of Children '2 Body Mass Index by Gender

	BMI percentiles							
	5-84 th		84 th -94 th		95 th -98 th		≥ 99 th	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Boys	29	(49)	15	(25)	11	(19)	3	(5)
Girls	36	(56)	12	(19)	13	(20)	3	(5)
Total	65	(53)	27	(22)	24	(20)	6	(5)

Table Ib
Distribution of Care Giver's Body Mass Index by Gender

	BMI percentiles											
	Mothers				Fathers				Other			
	85 th -95 th		≥ 95 th		85 th -95 th		≥ 95 th		85 th -95 th		≥ 95 th	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Boys	13	(28)	10	(21)	-	-	2	(50)	2	(25)	2	(25)
Girls	9	(15)	11	(21)	1	(20)	2	(40)	2	(33)	3	(50)
Total	22	(21)	21	(21)	1	(11)	4	(44)	4	(29)	5	(36)

Prevalence of OW, obesity, and abdominal obesity

Mean BMI of the children was 73.6 ± 25.2 percentile, and mean parental BMI was 28.8 ± 5.7 kg/m². Forty-nine percent of boys and 44% of girls were OW or Obese (table Ia, Ib). Most (76%) of parents were either OW (40%) or obese (36%) (table II), and 60% had abdominal obesity. Of the children with WC over the 90th percentile, 79% had parents with abdominal obesity.

Childhood OW, obesity, abdominal obesity and hunger

Children with obese parents or with parents with abdominal obesity had greater odds of being obese and having abdominal obesity (table III). Children from migrant parents or with a migrant mother also had increased odds of having obesity and abdominal obesity (table IV). Children from parents born in Baja California (non migrants) had greater odds of being at risk of hunger (table IV).

Childhood OW, obesity, abdominal obesity, food consumption and parental migration

We evaluated the relationship of obesity and abdominal obesity to food consumption patterns and found several significant factors (table III). Children from obese parents had greater odds of being OW or obese, or of having abdominal obesity. Children from parents

with abdominal obesity had greater odds of having abdominal obesity. Children with more than seven times consumption of beans per week compared with less than once a week and children with consumption of salsa equal or more than three times a week compared with less than once a week had greater odds of OW or obesity. Children with more than seven times a week consumption of beans and three or more times a week consumption of potato and tortilla chips with salsa had greater odds of being OW or obese. Children who did not consume burritos also had greater odds of being obese compared with children who regularly consumed burritos (table III).

We also evaluated food consumption patterns and child overweight in relation to parental migrant status. A high consumption of beans (more than 7 times a week versus less than one a week) in children from migrant parents was associated with a higher risk for being obese, OR = 16.0 (3.9-65.8; p = 0.01) (table IV). Certain eating patterns such as eating Mexican street foods (tacos, tortas and burritos), soda, or American fast food were not associated with OW, hunger or parent's migration (table IV).

Discussion

Our study is one of the first to show that internal migration of a population within the same ethnic group to a Mexico-US border area is a risk of factor for childhood obesity. We determined parent migration status and risk of hunger and hunger as predictors of child obesity and

Table II
Children's weight percentile and parents BMI status

Children's weight percentile	Parent's BMI						Total n
	18.5-24.9		25-29.9		≥ 30		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
5-84	17	(30)	24	(43)	15	(27)	56
85-94	4	(17)	12	(52)	7	(30)	23
95-98	3	(16)	6	(32)	10	(53)	19
≥ 99	0	(0)	1	(25)	3	(75)	4
Totals	24		43		35		102

Table III
Unadjusted odds ratios for overweight, obesity, abdominal obesity, and parent history of obesity and consumption of selected foods

<i>Risk factors</i>	<i>OR (95% Confidence Interval)</i>	<i>p value</i>
Obesity from having obese parents	4.0 (1.2-13.0)	0.02
Overweight and obesity from having obese parents	3.6 (1.3-9.5)	0.01
Abdominal obesity ⁽¹⁾ from having obese parents	5.1 (1.8-13.9)	<0.01
Abdominal obesity ⁽¹⁾ from having parents with abdominal obesity	2.85 (1.2-6.6)	0.02
Overweight and obesity from consumption of beans (≥ 7 times a week vs ≤ 1 times a week)	5.9 (1.6–21.6)	<0.01
Overweight and obesity from consumption of salsa (≥ 3 times a week vs ≤ 1 times a week)	2.5 (1.02-6.2)	0.05
Overweight and obesity from consumption of potato and tortilla chips with salsa (≥ 3 times a week vs ≤ 1 times a week) and beans (≥ 7 times a week vs ≤ 1 times a week)	6.1 (1.7-21.5)	<0.01
Overweight and obesity from consumption of potato and tortilla chips (≥ 4 times a week vs ≤ 1 times a week)	4.6 (1.6-13.4)	<0.01
Risk of abdominal obesity from consumption of burritos (never vs ≥ 1 times a week)	4.2 (1.4-12.7)	0.01

⁽¹⁾Child abdominal obesity (WC = >90th percentile), parent abdominal obesity (WC ≥ 88 cm for women and ≥ 102 cm for men).

parent obesity and found a high prevalence of children OW and obesity (49%), a high prevalence of extreme obesity (5%), a high prevalence of parents' OW and obesity and a high prevalence of abdominal obesity in children (47%) and parents (60%). Additionally, children from parents migrating to Baja California had higher risk of being obese or having abdominal obesity.

These findings likely reflect a physiological drive for catch-up fat accumulation in a migrant population.¹³ The phenomenon of catch-up and poor recovery of fat free mass has centered on the observation that the absolute amount of food consumed may exceed the energy requirements for maintenance, tissue synthesis and physical work and underscores an increase in metabolic efficiency (after periods of food deprivation, growth retardation or weight loss) directed towards fat deposition.¹³ Furthermore, it supports the psychological need of parents with a past experience of food insecurity to prevent their children from being thin or 'unhealthy'. We found that children from migrant parents are more likely to consume potato and tortilla chips. These energy-dense foods have been associated with diminished satiation, passive over consumption of fats and sweets, and higher energy intakes overall.¹⁴ Dietz (1995) suggests that the increased fat content of

food eaten to prevent hunger when a family lacks the money to buy food represents the most likely reason for the association of obesity and hunger, and that either food choices or physiologic adaptations in response to food shortages could cause increased rates of obesity.¹⁵ In Mexico, as in the USA,¹⁴ healthy food (fruits and vegetables, fish and lean meat) is usually less affordable, which might increase the risk for obesity among recent migrants.

The higher risk of hunger among children from at least one parent born in Baja California is inconsistent with the limited job opportunities of recent migrants. Although migration to Tijuana from rural or urban Mexican areas is usually based on economic necessity, and is likely a proxy for lower SES, perhaps more children from parents born outside Baja California with better salaries are taken to public schools. Tijuana is one of the largest urban centers of economic development in Mexico, with better job opportunities and salaries. Our study evaluates children from public schools and did not determine length of time since migration to Baja California, which may be an important component of SES. Future studies of pediatric obesity in Mexican populations should evaluate the relationship between children's SES and migrant status.

Table IV
Unadjusted odds ratios for overweight, obesity, abdominal obesity, hunger in relation with migration⁽¹⁾

<i>Risk factors</i>	<i>OR (95% Confidence Interval)</i>	<i>p value</i>
Obesity from having migrant mother	7.4 (2.3-23.7)	<0.01
Obesity from having migrant parents	7.7 (2.1-28.2)	<0.01
Overweight and obesity from having migrant parents	3.6 (1.6-8.3)	<0.01
Overweight and obesity from having migrant parents and consuming beans 7 or more times a week	16.0 (3.9-65.8)	<0.01
Risk of hunger and hunger in relation to having a father born in Baja California	3.1 (1.3-7.4)	<0.01

⁽¹⁾Migration is defined as the parent not having been born in Baja California.

Obesity has been linked to poverty.^{14,16,17} In Europe, obesity has also been shown to be higher in immigrant populations than in natives.^{2,18} Weight gain is associated with years of migration into Canada,¹⁹ and in the USA the numbers of years of residence and acculturation to American culture is associated with higher BMI among different immigrant subgroups.²⁰ The prevalence of obesity among US adult migrants has been found to be lower among recent immigrants; however, after living 15 years in the US, the prevalence approaches that of US-born adults.²⁰ Additionally, among newly arrived Hispanic immigrants, the prevalence of obesity is more than 2.5 times higher after living 15 years in the USA.²¹ The high prevalence of obesity and extreme obesity observed in this study is consistent with the prevalence found among a representative sample of school age children in Tijuana and Ensenada,²² cities with high immigration rates.⁵ Our study is the first to show that internal migration to an urban area in a developing country is associated with higher risk of childhood obesity and abdominal obesity among populations with the same genetic background. These findings suggest that specific aspects of the migrant experience including socioeconomic factors need to be further evaluated in studies that assess the development of childhood obesity.

Our data also reveal that obese migrant parents with higher consumption of beans more than seven times a week or potato and tortilla chips more than four times a week compared with less than once a week increases the risk for childhood obesity. Energy dense foods such as chips represent the lowest-cost option to the Mexican consumer, and may also be associated with a lower SES status. The transition from consumption of boiled beans, a traditional Mexican dish and low cost option, to fried or stewed beans might suggest an acculturation process to urban Tijuana. Although the beans are one of the healthiest traditional foods, containing high amount of fiber and low glycemic index,²³ the consumption of fried or stewed beans would increase the consumption of energy and promote obesity. As we did not assess the consumption of different dishes in relation to pediatric obesity, the type of beans that were consumed is unknown. The environmental explanations for the high prevalence of OW and obesity among children living near the Mexican-US border and their relation to migration might be explained by the wide availability and affordability in Mexico of energy dense foods. The lack of association with American fast food might be due to its high cost in Mexico compared with traditional Mexican foods sold outside home. Chips, soft drinks, and burritos are more affordable. Influences specific to living in a border town were not evaluated in this study, as both cities are located on the US-Mexican border.

Our report has several limitations. This is a cross-sectional study, thus, it provides no information on weight or food insecurity prior to migration to Baja California, and could not know if parent or child obesity occurred

prior to or after migration. Based on a convenience sample of five previously selected schools with participation of only 24% of the parents, it is neither a representative sample of the population of Mexico nor the migrant population. Additionally, we did not assess the SES of the population, except as implied by enrollment in a public school. Our findings highlight a need for more research to examine the role of migration and SES status on childhood obesity. In particular, more studies are needed to evaluate the relationship between migrating from areas with different levels of urbanization and economic development to Baja California and pediatric obesity. Other limitations include reliance on mothers' reports of their children's habits and from children's reports of their own habits. Mothers' and children's reports of food consumption and physical activity might be biased by their perceived weight status. Finally, further studies should evaluate other types of internal Mexican migration as Tijuana and Tecate are heavily influenced by their proximity to the US border including American lifestyle and diet patterns. Our findings warrant more complete measures of cultural and economic processes that may be contributing to obesity among the migrant community.

Acknowledgements

The study was financially supported by UC MEXUS-CMHI Collaborative Research Grant.

References

1. Jackson Y, Dietz WH, Sanders C, Kolbe LJ, Whyte JJ, Wechsler H et al. Summary of the 2000 Surgeon General's listening session: toward a national action plan on OW and obesity. *Obes Res* 2002; 10 (12): 1299-305.
2. Kirchengast Schober E. To be an immigrant: a risk factor for developing OW and obesity during childhood and adolescence? *J Biosoc Sci* 2006; 38 (5): 695-705.
3. Jiménez Cruz A, Bacardí-Gascón M, Spindler A. Obesity and hunger among Mexican-Indian children on the US-Mexico border. *Int J Obesity* 2003; 27 (6): 740-747.
4. Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M. Prevalence of OW and Hunger among Mexican Children from Migrant Parents. *Nutr Hosp* 2007; 22 (1): 85-8.
5. Portal del Gobierno del Estado de Baja California. www.baja-california.gob.mx/portal/nuestro_estado (access 03/10/2007).
6. INEGI. XII Censo General de la Población y Vivienda. INEGI, San Luis Potosi, Mexico, 2000.
7. National Center for Health Statistic and National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. (2000). <http://www.cdc.gov/growthcharts> (access 08/15/2001).
8. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (5): e1390-8.
9. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight Adults. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899-917.
10. Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M, Jones E. Consumption of fruits, vegetables, soft drinks, and high-fat-containing snacks among Mexican children on the Mexico-US border. *Arch Med Res* 2002; 33: 74-80.

11. Wehler CA, Scott RI, Anderson JJ. The Community Childhood Hunger Identification Project: A Survey of Childhood Hunger in the United States. Washington, DC: Food Research Action Center. 1996.
12. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior* 1983; 24: 385-396.
13. Dulloo AG, Jacques J, Montani JP. Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat. *Int J Obesity* 2002; 26 (2): S46-S57.
14. Drewnowski A and Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (1): 6-16.
15. Dietz WH. Does Hunger Cause Obesity? *Pediatrics* 1995; 95 (5): 766-767.
16. Wardle J. Sex differences in association with SES and obesity. *Am J Public Health* 2002; 92: 1299-1304.
17. Paeratakul S, Lovejoy JC, Ryan DH, Bray GA. The relation of gender, race and socioeconomic status to obesity and comorbidities in a sample of U.S. adults. *Int J Obes* 2002; 26: 1205-1210.
18. Lindstrom M, Sundquist K. The impact of country of birth and time in Sweden on OW and obesity. A population-based study. *Scand J Publ Health* 2005; 33 (4): 276-284.
19. McDonald JT, Kennedy S. Is migration to Canada associated with unhealthy weight gain? OW and obesity among Canada's immigrants. *Soc Sci Med* 2005; 61 (12): 2469-2481.
20. Goel MS, McCarthy EP, Phillips RS, Wee CC. Obesity among US immigrant subgroups by duration of residence. *JAMA* 2004; 292 (23): 2860-2867.
21. Kaplan MS, Huguet N, Newsom JT, McFarland BH. The association between length of residence and obesity among Hispanic immigrants. *Am J Prev Med* 2004; 27 (4): 323-326.
22. Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A, Jones E, Guzman Gonzalez V. Alta prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en niños escolares entre 6 y 12 años de Edad. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2007; 64: 362-369.
23. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.

Original

Indicaciones no quirúrgicas de la nutrición parenteral periférica

A. Ayúcar Ruiz de Galarreta¹, F. Pita Gutiérrez², F. Mosteiro Pereira³, L. Cordero Lorenzana³, S. Gómez Canosa³ y C. Seco Vilariño⁴

¹Unidad de Nutrición. ²Servicio de Endocrinología. ³Servicio de Medicina Intensiva. ⁴Servicio de Farmacia. C. H. U. A Coruña. España.

Resumen

Introducción: La Nutrición Parenteral Periférica, definida como la mezcla de macronutrientes, vitaminas y minerales con osmolaridad menor de 800 mOsm/L, permite evitar los riesgos del catéter central. Clásicamente ha sido utilizada en postoperados, pero actualmente la patología médica también puede beneficiarse de ella, bien como única fuente de nutrientes, ya que un alto porcentaje de pacientes precisan menor aporte calórico de lo que se creía, o como complementaria.

Objetivo: Evaluación de la utilización de la Nutrición Parenteral Periférica en pacientes hospitalizados no postoperados, razones de su prescripción y su duración.

Material y método: Se estudiaron 368 pacientes de todas las especialidades sin incluir postoperados con Nutrición Parenteral Periférica prescrita por la Unidad de Nutrición en un Hospital Terciario de 1.560 camas durante 54 meses, estudiándose los mecanismos que llevaron a su utilización en todas sus variantes: soporte único nutricional o complementando a Nutrición Enteral o Dieta Oral insuficiente.

Resultados: Las patologías en las que se ha prescrito más frecuentemente han sido la Oncológica y Críticos, siguiendo en número la Pancreatitis, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y VIH y una miscelánea de cuadros clínicos. La causa más frecuente ha sido la patología digestiva (dolor, diarrea o vómitos) tanto en pacientes críticos como en no críticos.

Conclusiones: Aunque la vía enteral es de elección y así se ha planteado primariamente en la mayoría de los pacientes del estudio, existen múltiples causas que la impiden total o parcialmente. La Nutrición Parenteral Periférica es una alternativa cuando la ingesta es imposible o insuficiente o existe negativa por parte del enfermo, ya que minimiza las complicaciones al no precisar vía central.

(Nutr Hosp. 2011;26:194-200)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4653

Palabras clave: Nutrición parenteral periférica. Nutrición parenteral total. Nutrición enteral. Suplementos orales. Unidad de cuidados intensivos.

Correspondencia: Ana Ayúcar Ruiz de Galarreta.
Unidad de Nutrición Artificial.
C. H. U. A Coruña.
Carretera As Xubias, 84.
15007 A Coruña.
E-mail: Ana.Ayucar.Ruiz.de.Galarreta@sergas.es

Recibido: 18-IX-2009.
1.ª Revisión: 7-I-2010.
Aceptado: 20-I-2010.

PARENTERAL PERIFERIC NUTRITION: NON SURGICAL INDICATIONS

Abstract

Introduction: Peripheral Parenteral Nutrition, defined as a mixture of micronutrients, vitamins and minerals with lower osmolarity of 800 mOsm/L, it avoids the risk of the central catheter. It has traditionally been used in post-operative patients, but really medical conditions can also benefit from it either as complementary, or as the only one source of nutrients, since a high number of patients require less caloric intake than previously believed.

Objective: Evaluation of the use of peripheral parenteral nutrition in non postoperative hospitalized patients, reasons for its prescription and duration.

Material and methods: 368 patients who required peripheral parenteral nutrition were studied by the Nutrition Support Unit for 54 months, in a Tertiary Hospital of 1,560 beds, from all, specialties excluding postoperative patients. The study include the mechanisms that led to its use in all its forms: the only one nutritional support or complementing insufficient Enteral Nutrition or Oral Diet.

Results: Oncology and Critical Care were the most prescribed pathologies, followed by Pancreatitis, Inflammatory Bowel Disease and HIV and a miscellany of clinical pathologies. Gastrointestinal pathology (pain, diarrhea or vomiting) was the most frequent cause, both in critically ill as in non-critical patients.

Conclusions: Although enteral route is preferred and raised primarily in most patients studied, there are many causes that might impair or nullify it. Peripheral parenteral nutrition is an alternative when caloric intake is impossible or insufficient or refused by the patient, as it minimizes the complications of the central catheter.

(Nutr Hosp. 2011;26:194-200)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4653

Key words: Peripheral Parenteral Nutrition. Total Parenteral Nutrition. Enteral Nutrition. Oral Supplements. Intensive Care Unit.

Abreviaturas

NPP: Nutrición Parenteral Periférica.
NPT: Nutrición Parenteral Total.
NE: Nutrición Enteral
GALT: Tejido linfoide asociado al intestino.
NP: Nutrición Parenteral
USN: Unidad de Soporte Nutricional.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
SO: Suplementos Orales.
HDA: Hemorragia digestiva alta.
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
CVC: Catéter venoso central.
NPC: Nutrición Parenteral Complementaria.
N₂: Nitrógeno.
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
SNG: Sonda Nasogástrica.
TAC: Tomografía Axial Computarizada.

Introducción

La Nutrición Parenteral Periférica (NPP) es una técnica que permite aportes nutritivos por vía intravenosa, con una concentración de nutrientes y minerales condicionada por la osmolaridad de la mezcla (entre 700 y 900 mOsm/L) que de este modo puede ser infundida por una vía periférica. Ello supone limitaciones en las cantidades de principios inmediatos y en los iones, pero puede ser una alternativa a la Nutrición Parenteral Total (NPT) por vía central e incluso un complemento a Nutrición Enteral (NE) o ingesta oral insuficiente.

Después de que en los albores de la Nutrición Artificial la NPT tuviera un protagonismo absoluto, pasó a ser denostada entre otras razones por los riesgos asociados al catéter; este hecho, unido a la importancia del Tejido linfoide asociado al Intestino (GALT) llevó a un aumento espectacular de la NE. También la NE se llevó a extremos tales, que el mantenimiento a ultranza de esta vía exclusiva de alimentación, ha sido responsable de subnutrición.

Hoy en día la Nutrición Parenteral (NP) en general debe ser valorada y aplicada en las indicaciones justas y adecuadas, pero como los riesgos de una vía central siguen siendo los que eran, el empleo de NP por vía periférica es un arma importante en el arsenal nutricional, que ha ido aumentando no solo por afán de superar los riesgos si no también por otras razones, ya que no son solamente las complicaciones ligadas al catéter las causantes del uso más amplio de la nutrición parenteral por vía periférica, si no la evidencia de que un alto porcentaje de pacientes, precisan de aportes calóricos más bajos de lo que se creía y se calculaba por las fórmulas de Harris- Benedict, Long etc. Esto ha sido confirmado por Calorimetría Indirecta en muchos cuadros clínicos¹, que han demostrado que las necesidades calóricas oscilan alrededor de 1.500 kcal/d y que las proteicas son aproximadamente de 67-70 g/día. También se sabe que las calorías en los críticos se recomienda no sean superiores a los 20-25 kcal/kg/d e incluso inferiores.

Nutrición Parenteral Periférica Hospital Universitario de La Coruña			
Año	2000	57,5%	NPP
	2005	48%	"
	2007	51,5%	"
Nutrición Parenteral Periférica en Unidades Nutricionales			
	NPP Perioperatoria		No Perioperatoria
Septiembre 2005	163	215	(57%)
Septiembre 2007	247	268	(52%)

Cuadro 1.

Otras razones han sido el utilizar la NPP como complementaria a la NE incompleta o a nutrición oral insuficiente.

Actualmente se considera la NP en general, como un medio para conseguir la mejor utilización de los nutrientes por el organismo, valorando los aspectos cualitativos tanto como los cuantitativos y orientándola a evitar la degradación proteica, y al estímulo de la síntesis, adaptándola lo mas posible a la situación fisiopatológica en curso², para lo cual los aportes no precisan ser excesivamente elevados. La Nutrición Parenteral ha sido cuestionada porque supone un aporte insuficiente, a lo que hay que añadir el deterioro potencial de la función inmunológica, hormonal y de equilibrio de la flora del intestino ante el ayuno digestivo prolongado. Ambos aspectos hacen que en opinión de muchos autores, no sea un método adecuado de soporte nutricional; sin embargo es de amplia utilización en los Hospitales, y casi siempre en el post-operatorio. Pero hace ya más de veinte años que se recomienda el uso de la misma, no sólo para este tipo de pacientes, si no también para aquellos cuya NE no sea completa o en los que ingieren insuficiente cantidad de proteínas y calorías oralmente, haciendo hincapié en la disminución de los riesgos metabólicos y del catéter³. La prevalencia de la NPP en nuestro hospital (1.560 camas, con todas las Especialidades Médicas y Quirúrgicas), oscila del 48% al 57,5% de todas las nutriciones parenterales de adultos, y de estas la mitad son utilizadas en pacientes no postoperados, manteniéndose en los últimos 5 años en proporciones parecidas (cuadro I). Se prescribe en prácticamente todas las Patologías incluidos los enfermos críticos.

El Objetivo de este trabajo es cuantificar la utilización de la NPP en pacientes ingresados en el hospital con patología médica, las razones de su utilización y la duración de la misma. Se han excluido las nutriciones parenterales periféricas perioperatorias.

Material y método

Se han estudiado aquellos enfermos con NPP prescrita por la Unidad de Soporte Nutricional (USN) de un Hospital Terciario de 1.660 camas durante 54 meses (desde Julio 2003 a Diciembre 2007). Este trabajo

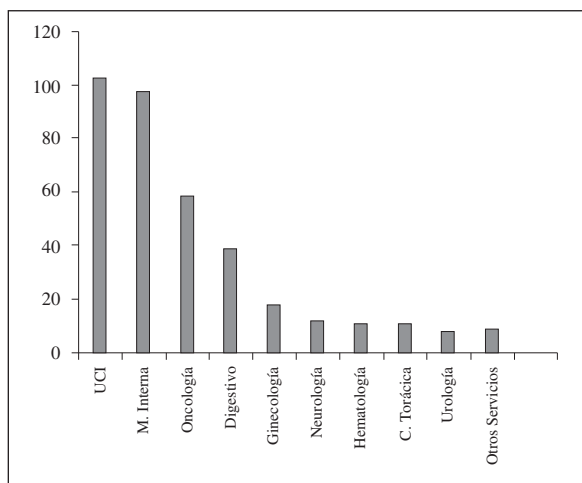


Fig. 1.—Unidades de hospitalización (n = 368).

engloba enfermos no quirúrgicos, incluyendo todas las Especialidades además de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); en él se revisan los mecanismos que han llevado a la utilización de este tipo de soporte nutricional, y la prescripción como única fuente de alimentación o complementando a Nutrición Enteral parcial o Dieta Oral insuficiente. Se ha utilizado la base de datos de la Unidad de Soporte Nutricional.

Resultados

En total se ha realizado NPP en 368 pacientes. Los Servicios donde se ha prescrito con mayor frecuencia han sido Cuidados Intensivos (28%), Medicina Interna (27%), Oncología (16%) y Gastroenterología (11%), pero con representación de prácticamente todas las unidades de hospitalización (fig. 1).

Patologías

Entre los enfermos de planta, el Cáncer fue mayoritario (38%); le siguen la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en brote severo, con más de 10 deposiciones al día, y la Pancreatitis Aguda moderada-grave, en las que fracasó la NE o bien fue precisa desde el principio el soporte parenteral. En los pacientes de Cuidados Intensivos (28%) las patologías subsidiarias de esta técnica nutricional, han destacado tres patologías: Politraumatizados, Enfermedad Neurológica (fundamentalmente Hemorragia Subaracnoidea) e Insuficiencia Respiratoria Aguda; estas tres entidades representan dos tercios de las nutriciones periféricas utilizadas en esta Unidad (fig. 2).

Causas

Las causas que llevaron a la utilización de la NPP están íntimamente relacionadas con la patología subya-

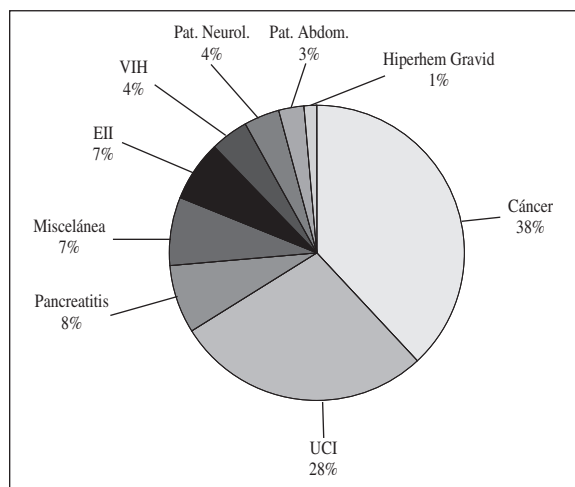


Fig. 2.—Patologías (n = 368).

cente (fig. 3). En la mayoría de los casos fue la Intolerancia digestiva (vómitos, diarrea, dolor abdominal o residuos elevados en UCI) que estuvo presente en la mitad de los pacientes (52 %); la baja ingesta oral o NE Insuficiente fueron otras de las causas, así como la imposibilidad de colocación de la sonda por Disfagia mecánica; la negativa a la colocación de la sonda ha sido otra de las causas constatadas. Los problemas locales, tal como el herpes, sangrado nasal, fracturas del macizo facial o taponamiento impidieron este acceso. Otras causas que propiciaron la NPP, fueron la hemorragia digestiva alta (HDA) y la mucositis.

Modo de utilización

La mayor frecuencia de utilización de la NPP ha sido como único soporte nutricional, en 147 pacientes. Asociada se ha empleado, sobre todo con NE Insuficiente en 102 casos. En el tercio restante, se prescribió junto a Suplementos Orales (SO) o Dieta

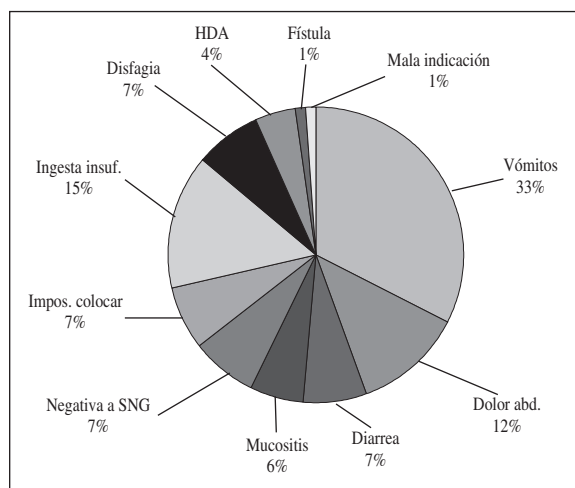


Fig. 3.—Causas de utilización de NPP (suma).

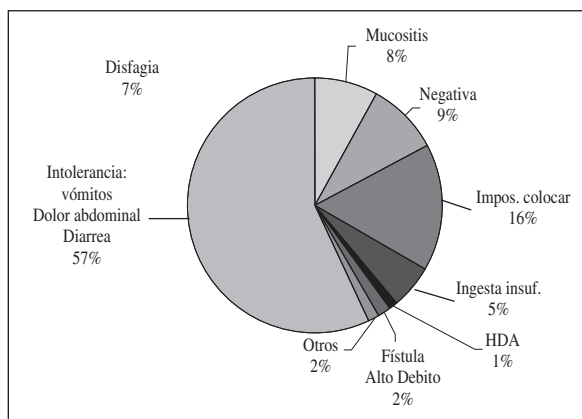


Fig. 4.—Causas de utilización en planta.

culinaria (en 52), como paso a NE (39) y como transición a NPT (30).

En el estudio, se establecen dos grupos, ya que la utilización de la NPP en la Unidad de Cuidados Intensivos presenta características diferentes a la utilización en las plantas hospitalarias.

NPP en plantas de hospitalización

Se ha utilizado en 265 pacientes. La patología en la que se ha prescrito con mayor frecuencia ha sido el Cáncer; sin embargo están representadas todas, incluidas las colangitis, sepsis de origen abdominal o hipermesis gravídica. Los pacientes tenían desnutrición en grado variable, de moderada-severa a severa, con cifras de Albúmina por debajo de 3,3 g/dL.

Los factores que han llevado a la utilización en plantas de hospitalización fueron los vómitos y el dolor, siguiendo en orden de frecuencia, mucositis, ingesta insuficiente (que a veces ha implicado dolor a la deglución o imposibilidad de colocación de sonda nasogástrica). La negativa, como factor, se ha producido en patologías concretas como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (fig. 4).

Modo de utilización. En el 51% de los pacientes ha sido la única fuente de soporte nutricional, complementando a Nutrición Enteral parcial o Dieta Oral insuficiente se realizó en porcentajes similares (13,41% y 17,52%) y como fórmula de transición a NPT por Catéter Venoso Central (CVC) y a NE Total en 9,32% y 9% (fig. 5).

La duración media del soporte nutricional ha sido de 8,6 días.

Nutrición Parenteral Periférica en Cuidados Intensivos

La Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro centro hospitalario, es una UCI Médica que dispone de 40 camas, y en la cual la Nutrición Enteral se prescribe

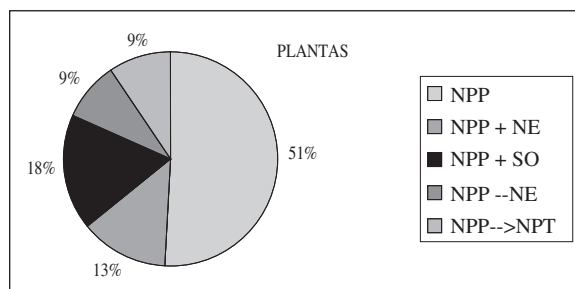


Fig. 5.—Modo de utilización en planta.

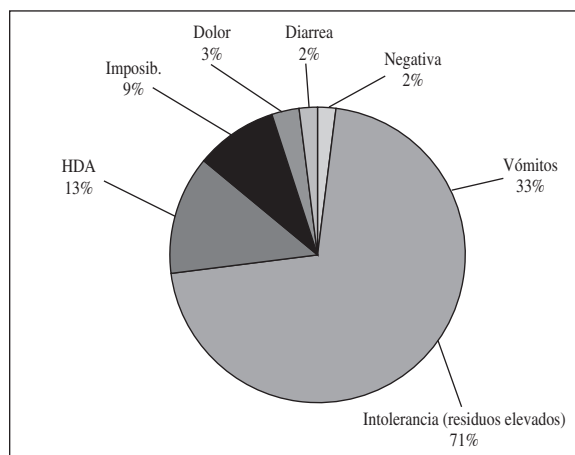


Fig. 6.—Causas en UCI.

mayoritariamente (85% de los ingresos); sin embargo, un 10% precisan Nutrición Parenteral Total mediante catéter venoso central, 2% reciben Suplementos Orales y el 3% restante recibe Nutrición Parenteral Periférica en alguna fase de su evolución, bien como soporte nutricional único, como Nutrición Parenteral Complementaria (NPC) o como puente hacia NPT.

En este estudio, se ha utilizado en 103 casos. Las causas por las cuales se ha realizado este tipo de Soporte Nutricional son en primer lugar la Intolerancia digestiva (por residuos elevados, distensión o dolor abdominal) que ha provocado un insuficiente aporte o la suspensión de NE en el 71%; la HDA ha sido la responsable del 13% y la imposibilidad de colocación en el 9% (fig. 6). Las patologías más proclives a la intolerancia han sido la hemorragia subaracnoidea, la neumonía y el politraumatizado.

Al analizar la forma de utilización, en dos tercios aproximadamente, se había comenzado con Nutrición Enteral o Suplementos pero por tolerancia insuficiente, posteriormente hubo de ser asociada la NPP (fig. 7). En el resto se inició NPP, pero el 5% pasaron a NPT con vía central, el 16% pasaron a NE y en 14% la NPP fue el soporte nutricional único.

Habitualmente las intolerancias se registran a partir del quinto día, donde todavía es posible acceder a vías periféricas. La cantidad moderada de Nitrógeno (N_2), que implica la fórmula de NPP que utilizamos (contiene 9 g de N_2 y 1.300 calorías no protéicas), sumado al

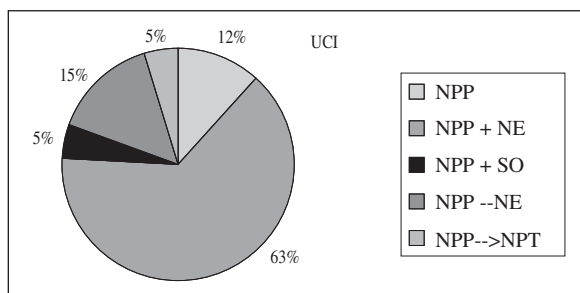


Fig. 7.—Modo de utilización en UCI.

aporte enteral parcial u oral, proporcionan de 15 a 17 g de N₂ y alrededor de 1.400-1.800 kilocalorías. La duración media es de 4 días.

Discusión

Entendiendo que la NP se prescribirá únicamente cuando el intestino no puede ser utilizado, ha de tenerse en cuenta que el Soporte oral/enteral junto a la NPP puede ser una asociación excelente en casos de tolerancia parcial, de imposibilidad de colocación o negativa a la ruta enteral por sonda, para alcanzar el objetivo nutricional. De ello hemos hecho una práctica cotidiana y se presenta como una alternativa a la NPT (con sus riesgos), así como a la ruta digestiva insuficiente, mostrándose segura eficiente y utilizable para tratar pacientes durante ciertos periodos de tiempo^{4,5}. El número de NPP está aumentando en todos los Hospitales, aunque hace ya unos años que se observa esta tendencia. En el Reino Unido, se realizó un estudio en el que el 7% de las NP eran Periféricas; en un segundo estudio con un año de diferencia, el porcentaje se había duplicado⁶. Recientemente se ha publicado el uso de NPP en adultos en una revisión de Medline, Database y Cochrane, que esta modalidad de alimentación parenteral es posible hasta en el 50% de los pacientes que requieren nutrición intravenosa⁷; en algunos centros hospitalarios se ha cuantificado hasta el 58% de todas las nutriciones parenterales.

En la valoración por Patologías, los *Pacientes Oncológicos*, han sido el grupo más amplio siendo la mucositis o la disfagia a sólidos los mecanismos más frecuentes de utilización de la NPP que va asociado generalmente a pérdida de peso a veces muy severa, y a anorexia grave. En esta patología la NP en general, ha sido fuertemente controvertida. La mayor parte de los estudios son revisiones y metanálisis sobre el uso de la NPT, pero no de otros tipos de intervención nutricional.

Existen tres tipos de revisiones: la que resume la posición de un grupo de autores, la del American College of Physicians (ACP) y la de ASPEN⁸. La primera, de 28 trabajos examinados, resume que la NP en el cáncer gastrointestinal mejora la tasa de complicaciones postoperatorias y mortalidad quirúrgica pero no la supervivencia; tampoco mejora la tolerancia al tratamiento, toxicidad del mismo ni la respuesta a la Qui-

mio y Radioterapia, aumentando sin embargo el riesgo de infección. La revisión de la ACP (12 estudios randomizados y controlados) dan como resultado las recomendaciones CEAP (Clinical Efficacy Assessment Project Statement), desaconsejando fuertemente el uso de la NP a los pacientes en quimioterapia debido al incremento del riesgo de infección y a que la supervivencia es similar a la de los no tratados con NP. En ambos casos las revisiones corresponden a una época donde el uso de NPT con catéteres era la norma, y las dosis de nutrición elevadas. Por último, la Asociación Americana de Nutrición Enteral y Parenteral recomienda la práctica de la NE mediante sonda, o la Nutrición Parenteral en los severamente malnutridos y en aquellos que se sabe por anticipado que van a desarrollar toxicidad gastrointestinal u otras toxicidades que van a excluir la vía oral durante más de una semana, añadiendo que sea utilizada a ser posible en conjunción con la terapia oncológica. Se ha de tener en cuenta el resto de las recomendaciones: no nutrir a los bien nutridos o moderadamente desnutridos o a aquellos que no responden al tratamiento oncológico o con cáncer avanzado.

Recientemente se están considerando las indicaciones del soporte nutricional, a la luz de la calidad de vida (QoL), determinando que este aspecto debería de ser un objetivo añadido al estudio. En este caso se recomienda⁸ el SN según el estadio de la enfermedad (que implicaría tratamiento oncológico o no) y grado de desnutrición. En pacientes con desnutrición grado B y estadio I, II, III se aportarían Suplementos Orales, y en el estadio I, II y III de la enfermedad con grado C de desnutrición, se aportaría NE, NPP o NPT.

Siguiendo estas indicaciones, la NPP es una buena opción que puede evitar los riesgos de la Nutrición Parenteral Total. La potencial insuficiencia calórica y/o protéica puede ser minimizada, lo mismo que los efectos deletéreos del ayuno intestinal con pequeñas porciones de alimentos o Suplementos artificiales.

En el caso de la *Enfermedad Inflamatoria Intestinal* (EII), la indicación de NE es de elección salvo en los casos ya establecidos como candidatos a Nutrición Parenteral que están bien definidos. Conociendo además que en pacientes con brote grave las necesidades energético/proteicas son de 120-150% por encima del gasto energético en reposo, la NPP a todas luces resultaría insuficiente. Al analizar nuestros pacientes, la negativa a colocar Sonda Nasogástrica (SNG), el dolor abdominal importante o la diarrea grave (> 10 deposiciones al día) se repartieron en porcentajes similares como las causas por las cuales se recurrió a la NPP. Esta se asoció siempre a Suplementos Nutricionales Orales. En todos los pacientes, con el tratamiento médico, se llegó en breve periodo de tiempo a una dieta de protección intestinal (2.300 kcal). En resumen, en estos enfermos se trata de disminuir los riesgos asociados a un catéter, ya que muchos de ellos están inmunosuprimidos por la medicación crónica (Inmurel, Corticoides etc.) y de estimular la inmunología intestinal

con la suplementación oral, que a la vez ayuda a cubrir las necesidades calórico/protéicas.

Pancreatitis Graves. Es un cuadro clínico hipercatabólico que provoca desnutrición global rápidamente y que evoluciona en un alto porcentaje con complicaciones. Estos casos generalmente son subsidiarios de cuidados críticos. En nuestro estudio, casi todas ellas eran de grado severo-moderado, y la utilización de la NPP fué iniciada por sus médicos bajo el diagnóstico de dolor abdominal y por criterios de gravedad por Tomografía Axial Computarizada (TAC); la NPP fue exclusiva durante 6 días por término medio, ya que posteriormente al solicitar consulta a la Unidad de Nutrición se colocó sonda nasoyeyunal o gástrica realizando Nutrición Mixta (NP + NE) durante 3-4 días hasta alcanzar dosis adecuadas de NE. Cabe pensar que casi todos probablemente eran candidatos a NE desde el inicio. Sin embargo, la NPP ha de ser tenida en cuenta ya que la negativa a sonda, las dificultades de ubicación de la misma por debajo del esfínter de Odi y la descolocación, son un hecho, así como el desarrollo del dolor durante la infusión de nutrición enteral.

Pero la alimentación en la Pancreatitis sigue siendo un tema a debate, incluso en si hay o no que nutrir en los casos de pancreatitis moderada. Las Recomendaciones de la ESPEN, indican que el soporte nutricional especializado, no es necesario en las Pancreatitis agudas moderadas porque inician dieta oral en el plazo inferior a 5-7 días (grado de recomendación B)⁹. Sin embargo en nuestro estudio, se trataba de Pancreatitis moderada-grave y el debate es nutrición enteral o nutrición parenteral^{10,11,12,13}. Actualmente la posición de las guías ESPEN⁹ es nutrir la pancreatitis aguda grave con NE si es posible, con un grado de Recomendación A, y si fuera necesario, utilizar NP Complementaria (grado de Recomendación C).

En las Pancreatitis que se manejan en planta, cuando las ayunas se prolongan más de 5 días, la iniciación de una NPP puede ser adecuada, si no es posible la vía Enteral (Recomendación C)⁹. El concepto de "Nutrición flexible"¹⁰, aunque definido para enfermos críticos, es válido para pancreatitis graves ubicadas en la planta.

En el trabajo presente se ha realizado NPP en algunas *pacientes obstétricas* (2%) con Hiperhemésis Gravídica, las cuales habían perdido peso (hasta un 6% del que les correspondería por las semanas de embarazo). Su uso ha sido comunicado^{14,15} con buenos resultados y con duración corta (5 días). En nuestras pacientes se ha utilizado la NPP con una media de 14 días; con ella se ha mantenido la albúmina, cesando la pérdida ponderal.

Críticos. Con respecto a estos pacientes, la NE es la terapéutica habitual dadas las patologías que se ingresan en nuestra UCI. El uso de la NP al ingreso no es frecuente, salvo en un porcentaje muy bajo y dentro de los criterios establecidos. Sin embargo a lo largo de la evolución, la NP es a veces necesaria y la NP por vía Periférica se está utilizando, asociada a NE incompleta por dificultades de tolerancia.

Hoy día en las Unidades de Críticos se preconiza la Nutrición Enteral, y debería ser de elección siempre que el intestino funcione, pero sigue habiendo controversia alrededor de su uso frente a la Nutrición Parenteral^{16,17,18}, como también del uso de la NP precoz en caso de no tolerar la NE en las primeras 24 horas¹⁹. Sin embargo ambos tipos de nutrición no deberían de ser excluyentes²⁰ y el concepto de "nutrición enteral mínima" asociada a nutrición parenteral en los casos de tolerancia digestiva problemática, o el concepto de Nutrición Parenteral Complementaria para alcanzar el objetivo calórico-protéico que se acerque al 100%, así como el concepto ya expuesto de "nutrición flexible", pueden ser de utilidad en la alimentación del paciente crítico.

Al menos tres estudios han establecido una relación entre la baja ingesta calórica y la infección en críticos. Se ha encontrado que el fracaso en aportar $\leq 25\%$ de las calorías previstas puede ser peligroso ya que se asocia a un mayor riesgo de infección nosocomial sanguínea²¹. También se ha hallado²² un aumento del número total de complicaciones especialmente infecciosas, cuando existe un déficit calórico severo (más de 10.000 kcal) en los primeros días de la evolución y una fuerte asociación²³ entre el balance máximo negativo de energía, con distress respiratorio ($P = 0,0003$), sepsis ($P = 0,0035$), fracaso renal ($P = 0,0001$), úlceras por presión ($P = 0,013$), y necesidad de cirugía ($P = 0,023$), aunque no con días de ventilación mecánica, estancia total en UCI ni hospitalaria, y tampoco con la mortalidad.

Desde la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral se han establecido indicaciones y pautas para el manejo de la NPC, debiendo utilizarse esta cuando la NE no alcance a cubrir el 60% del objetivo nutricional; la suma de ambas debería alcanzar al menos el 80% de este objetivo; desde este foro se reconoce que todavía deben realizarse estudios randomizados y controlados que indiquen la cantidad idónea de soporte nutricional en el crítico²⁴.

La Nutrición Parenteral Periférica para complementar, puede ser suficiente aun cuando la tolerancia a la NE no supere las 500 calorías diarias, y en nuestro estudio, dos tercios de los pacientes fueron nutridos de este modo. En dos estudios en ancianos con patología neurológica ingresados en unidades de Cuidados Críticos Intermedios, donde la tolerancia enteral es inadecuada, la NPP asociada, mejora la prealbúmina, CD₄, el estado funcional y disminuye las complicaciones, cuando se compara con los no tratados²⁵. De igual manera se ha descrito en un pequeño estudio con pacientes críticos y TCE, que el aporte de NPP suplementando aquellos casos de NE mal tolerada la asociación con NPP durante cortos períodos de tiempo puede revertir el estado de hipoproteinemia, y después retornar a una alimentación completa por sonda²⁶.

La NPP como única fuente de nutrientes, en pacientes críticos podría resultar en un bajo aporte calórico-protéico. En el presente trabajo, el 14% de los casos ha sido la única fuente de nutrientes, con un aporte de

1.300 calorías no protéicas (18 kcal/kg/d). Varios estudios observacionales sugieren que incluso de 14 a 18 kcal/kg/d en la primera semana de ingreso (60-70% de los requerimientos), disminuye la estancia media y las complicaciones infecciosas (evidencia grado II) e incluso un 25% del objetivo nutricional, puede ser suficiente. En los pacientes críticos los aportes suficientes no se conocen, y son necesarios todavía estudios controlados.

Conclusiones

En la NP No Perioperatoria, aunque a día de hoy no existe suficiente cuerpo de evidencia, si que se extraen de la literatura unos puntos que podrían resumirse en lo siguiente:

- El intestino deberá ser utilizado para nutrir, siempre que sea posible, aunque su utilidad sea parcial.
- Para complementar una alimentación oral o enteral insuficiente, se debería utilizar otra vía alternativa, sin excluir la digestiva.
- La vía alternativa puede ser una vía periférica, que a pesar de limitar la cantidad de nutrientes, la suma de ambos accesos puede suponer suficiente soporte, incluidos los pacientes críticos.
- La duración de la NP periférica asociada a la vía digestiva, podría prolongarse por más tiempo del indicado hoy día para este soporte.
- En caso de indicación clara de NP no siempre son necesarias las dosis de nutrientes que implican la necesidad de una vía central.
- Probablemente este tipo de nutrición, de menor riesgo metabólico y mecánico, podría llegar a ser el 50% de las NP prescritas.

Referencias

1. Malone AM. Methods of assessing energy expenditure in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 2002; 17 (1): 21-8.
2. Correia MITD, Guimaraes J, Crino de Matos L, Araujo Gurjel KC, Cabral EB. Peripheral Parenteral Nutrition: an option for patients with an indication for short-term parenteral nutrition. *Nutr Hosp* 2004; XIX (1): 14-18.
3. Watters JM, Freeman JB. Parenteral nutrition by peripheral vein. *Surg Clin North Am* 1981; 61 (3): 593-604.
4. Culebras Jesus M, Martín-Peña Gonzalo, García-de-Lorenzo Abelardo, Zarazaga Antonio, Rodríguez-Montes Jose Antonio. Practical aspects of peripheral parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7 (3): 303-7.
5. García de Lorenzo A, Ayúcar A, Sagalnés M, Zarazaga A. II Mesa de trabajo Baxter-SENPE: Nutrición Parenteral Periférica. *Nutr Hosp* 2007; 22: 213-6.

6. Payne-James JJ, Khawaja HT. First choice for total parenteral nutrition: the peripheral route. *JPEN* 1993; 17: 468-47.
7. Anderson ADG, Palmer D, Mc Fie J. Peripheral parenteral nutrition. *British J of Surg* 2003; 90 (9): 1048-1054.
8. Peltz G. Nutrition support in cancer patients: a brief review and suggestion for standard indications criteria. *Nutrition Journal* 2002; 1 (1): 1-5.
9. Meier R, Ockenga J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 275-284.
10. Ortiz-Leyba C. Nutrición Artificial en las Pancreatitis agudas graves. *Med Intensiva* 2003; 27 (2): 131-36.
11. Mc Clave SA, Chang WK, Daliwal R, Heyland DR. Nutrition Support in Acute Pancreatitis: A systematic review of the literature. *JPEN* 2006; 30 (2): 143-156.
12. Evidence-Based Guidelines for Nutritional Support of the Critically Ill: Results of a Bi-National Guideline Development Conference An Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group Endorsed project October 27th and 28th, 2003.
13. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27 (5): 355-73.
14. De Beaux AC, Plester C, Fearon KC. Flexible approach to nutritional support in severe acute pancreatitis. *Nutrition* 1994; 10: 246-8.
15. Watson LA, Bonmarito AA. Total Peripheral parenteral nutrition in pregnancy. *JPEN* 1990; 14 (5): 485-9.
16. Simpson F, Gordon SD. Parenteral vs Enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2004; 31: 12-23.
17. Moran JL. The definitive position on early nutritional support is yet to be established. *Critical Care Med* 2005; 33 (6).
18. Ortiz Leyba C, Montejo JC, Jiménez J et al. Recomendaciones para la valoración nutricional y el soporte nutricional especializado en los pacientes críticos. *Nutr Hosp* 2005.
19. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Arrieta D, Heyland DK. Combination Enteral and Parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1666- 71.
20. Montejo JC. ¿Deben los pacientes críticos recibir nutrición parenteral precoz? *REMI* 2005; 5 (5): Editorial nº 52.
21. Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32 (2): 350-6.
22. Villet S, Chiolerio R, Bollmann MD y cols. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 502-509.
23. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 37-44.
24. A. García de Lorenzo, T. Grau, J. C. Montejo, C. Ortiz Leyba y S. Ruiz Santana. III Mesa de Trabajo SENPE-Baxter: nutrición parenteral complementaria en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2008; 23 (3): 203-205. ISSN 0212-1611 ISSN 0212-1611 • CODEN NUH0EQ.
25. Thomas DR, Zdrodowski CD, Wilson MM, et al. A prospective, randomized clinical study of adjunctive peripheral parenteral nutrition in adult subacute care patients. *J Nutr Health Aging* 2005; 9 (5): 321-5.
26. Datta G, Gnanalingham KK, Van Dellen J, O'Neill K. The role of parenteral nutrition as a supplement to enteral nutrition in patients with severe brain injury. *British J Surg* 2003; 17 (5): 432-36.

Original

Body shape model, physical activity and eating behaviour

I. Jáuregui Lobera^{1,3}, S. Tomillo Cid², M.^a J. Santiago Fernández³ and P. Bolaños Ríos³

¹Department of Molecular Biology and Biochemical Engineering, Bromatology and Nutrition Unit, Pablo de Olavide University, Seville. ²Armed Forces Base, Cádiz, Spain. ³Institute of Behavioural Sciences, Seville, Spain.

Abstract

Objectives: Research on the influence of body shape model on adolescent males is scarce. The current study aimed to assess this influence among adult males involved in intense physical activity and to determine its relationship to eating behaviour. Possible variations between 1998 and 2008 were also analysed.

Method: A total of 950 males (672 in 1998 and 278 in 2008), all aspiring professional soldiers, were studied using the Questionnaire of Influences on Body Shape Model (CIMEC-V) and the Eating Attitudes Test-40 (EAT-40), as well as by assessing their physical/sporting activity and body mass index (BMI).

Results: Scores on the CIMEC-V were significantly correlated with the EAT-40 and BMI. As regards physical activity the only positive correlation referred to gym-based exercise. A cluster analysis revealed two subgroups with respect to physical activity, BMI, and scores on the CIMEC-V and EAT-40. One of them scored higher on these three variables and they also had a BMI > 25. The comparative study of data from 1998 and 2008 showed significant changes in some variables.

Conclusions: Generally, the results differ considerably from those reported for younger samples (which would suggest a lower risk of disordered eating behaviour). However, there is a higher risk group in which the influence of body shape models, physical activity and eating behaviour are related to greater body volume. The influence of the body shape model on males has increased, especially as regards the influence of friends and in terms of behaviours aimed at weight loss.

(Nutr Hosp. 2011;26:201-207)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4637

Key words: *Eating disorders. Body image. Risk factors. Physical activity. Gender differences.*

MODELO ESTÉTICO CORPORAL, ACTIVIDAD FÍSICA Y CONDUCTA ALIMENTARIA

Resumen

Objetivos: La investigación sobre la influencia del modelo estético corporal en varones adolescentes es escasa. El presente estudio analiza tal influencia en varones con intensa actividad física y su influencia en la conducta alimentaria. También fueron analizadas las posibles variaciones entre 1998 y 2008.

Método: Un total de 950 varones (672 en 1998 y 278 en 2008), aspirante a soldado profesional, fueron evaluados usando el Cuestionario de Influencia del Modelo Estético Corporal (CIMEC) y el Test de Actitudes Alimentarias (EAT), así como evaluando su actividad físico-deportiva y el Índice de Masa Corporal (IMC).

Resultados: Las puntuaciones del CIMEC correlacionaron significativamente con el EAT-40 y el IMC. En cuanto a la actividad física, la única correlación positiva fue la referente a la actividad física en el gimnasio. El análisis de conglomerados mostró dos grupos con respecto a actividad física, IMC y puntuaciones del CIMEC-V y EAT-40. Uno de ellos puntuó más en esas tres variables, presentando un IMC > 25. La comparación de datos de 1998 y 2008 mostró cambios significativos en algunas de las variables.

Discusión: Los resultados difieren considerablemente de los recogidos en muestras de menos edad (lo que podría indicar menos riesgo de alteraciones alimentarias). Sin embargo, hay un grupo de mayor riesgo en el que la influencia del modelo estético corporal, la actividad física y la conducta alimentaria están relacionados con un mayor volumen corporal. La influencia del modelo estético en varones ha aumentado, especialmente la de los amigos y la relacionada con conductas dirigidas a perder peso.

(Nutr Hosp. 2011;26:201-207)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4637

Palabras clave: *Trastornos de la conducta alimentaria. Imagen corporal. Factores de riesgo. Actividad física. Diferencias de género.*

Correspondence: Ignacio Jáuregui Lobera.
Department of Molecular Biology and Biochemical Engineering,
Bromatology and Nutrition Unit,
Pablo de Olavide University,
Virgen del Monte, 31,
41011 Sevilla, Spain.
E-mail: ijl@tcasevilla.com

Recibido: 18-XII-2009.
Aceptado: 25-XII-2009.

Abbreviations

CIMEC: Questionnaire of Influences on Body Shape Model.

CIMEC-V: Questionnaire of Influences on Body Shape Model-Males.

BAT: Body Attitudes Test.

EAT: Eating Attitudes Test; EAT-26: Eating Attitudes Test-26 items; EAT-40: Eating Attitudes Test-40 items.

BMI: Body Mass Index.

CIMOV-2: Armed Forces Training Centre, number 2.

EDE: Eating Disorders Examination.

ANOVA: Analysis of Variance.

Introduction

Research has consistently reported the relevance of socio-cultural influences with respect to a thin body image, especially in girls,¹ and it has been shown that dieting in order to obtain an ideal body constitutes the greatest risk for the development of eating disorders. Body image and identity develop in early childhood under the influence of various factors,²⁻⁸ and family eating behaviour, weight and body concerns, and certain symptoms such as depression are all risk factors for developing eating disorders. Indeed, the family context is considered a primary psychosocial influence as regards vulnerability to eating disorders.⁹⁻¹¹

Research on the influence of prevailing body-image stereotypes has centred on young females and tools have been designed to assess this influence in both normal and clinical populations.¹² One such tool, the Questionnaire of Influences on Body Shape Model (CIMEC), was subsequently adapted (CIMEC-V) for use with males¹³ and has been validated for assessing socio-cultural influences on body image in adolescents (females and males) and patients with eating disorders. A comparative study of these influences on young males and females showed significant gender differences,¹⁴ and similar significant differences between patients with anorexia nervosa and controls have also been reported.¹³ Although less widely recognised, body dissatisfaction among boys is a fact. However, the way in which social factors can determine such dissatisfaction has yet to be studied in detail. It is sometimes expressed as a desire for thinness or as the longing for a muscular build.¹⁵

Research in a population of 12-to 21-year-old females¹⁶ has shown that scores on the CIMEC are more altered than are those obtained on the Body Attitudes Test (BAT) or the Eating Attitudes Test-40 (EAT-40). Cultural differences have also been analysed and studies have found differences between Mexican and Spanish adolescent girls with risk behaviour for eating disorder and body-image development, as well as higher levels of body dissatisfaction in Latin-American compared with Spanish adolescents. These

findings have been attributed to a greater influence of socio-cultural factors among Latin-American adolescents.^{17,18}

An interesting finding is that the CIMEC-V correlates with instruments such as the EAT-26 but not with BMI.¹³ As the correlation between the EAT and BMI has been extensively documented in adolescents,¹⁹ it would seem that in males the relationship between social influences and eating behaviour is not significantly determined by body size. Generally, young males would be less vulnerable to peer pressure that promotes weight control.

Sport and physical activity are also usually included as potential risk factors for the appearance of eating disorders. According to most research on the subject there are three possible mechanisms that might explain the relationship between sports activity and eating disorders: a) Individuals might be attracted toward sport as a way of hiding their pathology behind behavioural stereotypes already associated with a given sporting activity. Thus, an efficient method for losing weight would be obtained; b) There could be a causal relationship, as in activity anorexia, or a cause generated by a pressure in some sports to lose weight; or c) The relationship could also be akin to a precipitating factor, with vulnerability in certain individuals leading them to eating disorders through intense sporting activity.²⁰

Another issue is the difference in potential risk associated with different sporting disciplines. In this regard it has been found that aesthetic sports (such as rhythmic and artistic gymnastics, artistic skating, synchronised swimming, dance and ballet) increase the risk for eating disorders, and several studies report a high prevalence (12-23%) of eating disorders among practitioners of these activities. A combination of excessive physical activity with a pressure to lose weight in activities that emphasise body image, weight and thinness is a deciding factor in the emergence of eating disorders.^{21,22}

The general aim of this study was to analyse the influence of body image and its relationship to eating disorders in a group of males involved in intense sporting activity. The specific objectives were: a) to analyse different areas of influence that might be affecting the relationship between body image, sporting activity and eating behaviour; b) to establish possible risk subgroups according to the degree of influence of the body shape model, eating attitudes, physical exercise and BMI; and c) to analyse any differences in the influence of this body shape model as reported by a similar group of males ten years later.

Methods

Participants

Participants were 950 males (672 in 1998, and 278 in 2008), aspiring professional soldiers aged between 18 and 25 years (mean = 20.11) and recruited from the

Armed Forces Training Centre, number 2 (CIMOV-2) in Camosoto (San Fernando, Cadiz) and the Armed Forces Base in Cadiz. All of them had been declared fit following standard aptitude entry tests, and psychiatric disorder and drug use had been ruled out in all cases.

Instruments

The Questionnaire of Influences on Body Shape Model (CIMEC-V) and the Eating Attitudes Test-40 (EAT-40) were administered, and information about physical exercise was collected using an adapted version of the Eating Disorders Examination (EDE), a semi-structured interview.²³

The version of the CIMEC-V used has 40 items, each of which has three possible responses (*A great deal, Slightly or Not at all*). The instrument explores the following areas of influence: a) attitudes toward losing weight; b) body-related anxiety; c) interpersonal influences; d) influence of ideal body models; e) family influences; f) influence of friends; g) influence of advertising; h) concerns related to fatness; i) concerns about being thin; and j) influence of social models. In the study in which the original instrument (the CIMEC) was adapted for males the resulting CIMEC-V showed adequate reliability (Cronbach's alpha > 0.70), as well as adequate criterion validity in terms of its correlations with the EAT.

The EAT-40 has 40 items related to eating attitudes which are rated on a six-point Likert scale (from *never to always*). Of these response options, three are scored with 1, 2 or 3 and the rest with 0. The maximum possible score is therefore 120, and a higher score corresponds to greater severity of disorder. The clinical cut-off point is usually considered to be 30. Factors that group together different items are bulimic behaviours, body image with a tendency toward thinness, laxative use or abuse, induced vomiting, restricted eating, eating in secret and perceived social pressure when weight increases. The EAT is the most widely-used self-report questionnaire for detecting disordered eating behaviours and its test-retest reliability ranges between 77% and 95%, with its positive and negative prediction values being 82% and 93%, respectively.

Those parts of the EDE interview that refer to physical exercise assess the number of days on which an individual does physical exercise, the average and proportion of time (in minutes) per day that this individual spends doing that type of exercise (in this case, referring to the last six months), and the type of exercise done. For the present study we also asked about the time spent doing the exercise over the last six months and scored its intensity (again over the last six months) on a 1-4 scale (where 1 = mild and 4 = competitive level). Finally, we collected anthropometric data (weight and height) in order to calculate the body mass index (BMI); these data came from medical examinations carried out as part of the selection process.

Procedure

During their time at the Armed Forces Training Centre, number 2 (CIMOV-2) in Camosoto (San Fernando, Cadiz) in 1998, and at the Armed Forces Base in Cadiz in 2008, candidates sat anonymous, aptitude tests in the context of a selection process. Participants gave previous, written informed consent and the permission of the head of the CIMOV-2 was obtained. A total of 961 protocols were originally collected, but 11 of them were rejected because they were incomplete or incorrectly filled out.

Statistical analysis

In addition to a descriptive analysis, Pearson correlations were used to determine the degree of relationship between the CIMEC-V, BMI and the EAT-40. Specifically, Pearson coefficients were calculated to analyse the relationship between items from different areas of influence on the CIMEC-V and EAT-40 scores, as well as the relationship between time spent on different sporting activities and CIMEC-V scores. To simplify the data when exploring possible groupings, a cluster analysis was carried out using a non-hierarchical method and selecting BMI, the EAT-40, the CIMEC-V and weekly exercise time as variables. The difference between clusters was assessed by means of an analysis of variance (ANOVA) in order to study the validity of the clusters obtained. The differences between the data obtained from 1998 and 2008 were also evaluated via an ANOVA. All statistical analyses were performed using SPSS v.16.

Results

Table I shows the descriptive data from the present study, along with the different correlations (between

Table I
Descriptive data and correlations. From CIMOV-2 (1998) and the Armed Forces Base (2008)

	Mean, SD (n = 950)
Age	20.11 ± 1.76
BMI	23.69 ± 3.37
EAT-40	8.78 ± 4.67
CIMEC-V	11.40 ± 7.75
<i>Pearson Correlations</i>	
CIMEC-V/Age	-0.002
CIMEC-V/BMI	0.197*
CIMEC-V/EAT-40	0.227*

*p < 0.01.

BMI: Body mass index.

EAT-40: Eating Attitudes Test-40.

CIMEC-V: Questionnaire of Influences on the Body Shape Model-Males.

Table II
Characteristics of clusters 1 and 2

	Cluster 1 (n = 898)		Cluster 2 (n = 52)	
	Mean	SD	Mean	SD
BMI	23.35	3.18	25.36	3.76
EAT-40	7.33	2.87	15.28	5.54
CIMEC-V	9.86	5.71	18.22	11.24
Exercise/week (minutes)	641.10	485.12	704.24	549.17

BMI: Body mass index.
EAT-40: Eating Attitudes Test-40.
CIMEC-V: Questionnaire of Influences on Body Shape Model-Males.

the CIMEC-V and the EAT-40, and between the CIMEC-V and BMI).

The analysis of the various areas of influence measured by the CIMEC-V (considering $p < 0.01$) showed that for three of them (influence of ideal body model, concerns about being thin and the influence of social models) there was no significant correlation between CIMEC-V items and scores on the EAT-40. With respect to the influence of friends only one item (item 32: *Do you talk to your friends about slimming or slimming products?*) correlated significantly with the EAT-40 ($r = 0.128$). Regarding family influence, one item (item 10: *Do you talk to your relatives about slimming or slimming products?*) was again correlated positively with the EAT-40 ($r = 0.157$). In the area of interpersonal influences three of the items showed a significant correlation with the EAT-40 (item 40: *If you are invited to a restaurant or a meal with a group, do you worry about the amount of food you may feel obliged to eat?* $r = 0.240$; item 19: *Are you interested in conversations or comments related to weight, calories, figure, etc.?* $r = 0.158$; and item 34: *Do you think that young people are more popular if they are thin?* $r = 0.115$). Finally, in those areas related to weight-loss behaviour, body anxiety, the influence of advertising and concerns about being fat, all the items showed significant correlations with the EAT-40 ($r = 0.109$ - 0.274).

With respect to sport, participants spent an average of 1.63 hours a day (SD 1.30, range 0.49-2.47) over the last six months, with a mean intensity score during that period of 2.24 (SD 0.95). The mean length of time practising some kind of exercise (independently of the present amount of time spent and the intensity) was 6.37 (SD 4.20) years. Neither the amount of time spent per week on exercise, nor its intensity, nor the number of years engaged in exercise were significantly correlated with scores on the CIMEC-V or EAT-40. However, there was a positive and significant correlation ($p < 0.01$) between weekly exercise time and exercise intensity ($r = 0.126$), between weekly exercise time and years spent exercising ($r = 0.130$), and between exercise intensity and years spent exercising ($r = 0.330$). Correlations between the amount of time spent on dif-

Table III
Differences in BMI, amount of exercise and scores on the EAT-40, 1998-2008

	1998	2008
BMI	23.73 (3.25)	24.26 ± 2.71*
Exercise (hours/day)	1.63 (1.30)	1.43 (1.19)*
Jogging (hours/week)	1.22 (1.12)	1.53 (1.26)*
Gymnasium (hours/week)	0.85 (0.57)	1.80 (1.70)**
Soccer (hours/week)	2.17 (1.02)	1.70 (0.97)*
EAT-40		
<i>I exercise a lot in order to burn calories</i>	0.58 (0.22)	0.91 (0.43)**
<i>I control myself at mealtimes</i>	0.84 (0.62)	1.37 (1.11)**

ferent activities and scores on the CIMEC-V were only significant in the case of gym-based exercise ($r = 0.248$; $p < 0.01$). A total of 21 items were positively correlated with this form of exercise. These items belonged to all CIMEC-V areas except those relating to the influence of family and ideal body models.

The cluster analysis revealed a better solution when participants were grouped into two clusters. The first group included 898 individuals (94.52%) and the second 52 (5.47%). The characteristics of the two groups are shown in table II. The ANOVA confirmed the validity of these clusters, with significant differences in three of the four variables considered: BMI: $F = 13.59$, $p < 0.01$; EAT-40: $F = 446.50$, $p < 0.01$; and CIMEC-V: $F = 134.08$, $p < 0.01$. As the ANOVA results show, the CIMEC-V and EAT-40 account for the largest proportion of these differences. The number of hours spent exercising per week was not significantly different between the groups, even though the second group dedicated more time to physical activity.

The comparative study of data obtained in 1998 and 2008 revealed significant changes for some variables (tables III and IV). BMI was significantly higher in 2008 (24.26 ± 2.71) compared to 1998 (23.73 ± 3.25) ($F = 5.55$; $p < 0.05$). However, there were no significant differences between 1998 and 2008 in the overall scores on the EAT-40 (8.78 ± 4.67 and 8.94 ± 4.28 , respectively) or CIMEC-V (11.40 ± 7.74 and 12.39 ± 7.69 , respectively). As regards the amount of exercise, fewer hours were spent per day in 2008 (1.43 ± 1.19) than in 1998 (1.63 ± 1.30) ($F = 4.07$; $p < 0.05$). With respect to different forms of activity the number of hours spent per week on jogging was greater in 2008 than in 1998 (1.53 ± 1.26 vs. 1.22 ± 1.12 ; $F = 4.00$; $p < 0.05$). There was also a difference in the number of weekly hours spent on gym-based exercise (except for running), which was again greater in 2008 compared to 1998 (1.80 ± 1.70 vs. 0.85 ± 0.57 ; $F = 27.11$; $p < 0.01$). The only activity on which less time was spent in 2008 was soccer (2.17 ± 1.02 weekly hours in 1998 vs. 1.70 ± 0.97 in 2008; $F = 4.27$; $p < 0.05$). There were no significant differences for the other activities.

Table IV
Differences in CIMEC-V scores, 1998-2008

	1998	2008
<i>Influence of friends</i>		
Item 2. Have any of your friends or schoolmates dieted in the past or are dieting now?	0.58 (0.12)	0.91 (0.23)*
Item 7. Is weight or body image a usual topic of conversation among your friends and schoolmates?	0.50 (0.32)	0.64 (0.42)*
Item 27. Are any of your friends or schoolmates worried or anxious about their weight or body shape?	0.40 (0.15)	0.60 (0.38)*
Item 30. Do any of your friends or schoolmates take physical exercise in order to slim?	0.58 (0.26)	0.78 (0.21)*
Item 32. Do you talk to your friends about slimming or slimming products?	0.10 (0.05)	0.28 (0.09)*
<i>Influence of advertising</i>		
Item 21. Do adverts about slimming make you anxious?	0.29 (0.12)	0.17 (0.07)*
Item 35. Do you remember any slogans, images or jingles from adverts for slimming products?	0.26 (0.19)	0.11 (0.09)*
<i>Behaviours aimed at weight loss</i>		
Item 13. Have you ever gone on a diet?	0.14 (0.11)	0.37 (0.16)*
Item 22. Have you ever done any physical exercise with the intention of losing weight?	0.26 (0.15)	0.48 (0.21)*

* $p < 0.01$.

The analysis of the different items on the EAT-40 and CIMEC-V also revealed some significant differences between the two time points. For example, the mean score on item 16 of the EAT-40 (*I exercise a lot in order to burn calories*) was 0.58 in 1998 and 0.91 in 2008 ($F = 45.88$; $p < 0.01$), while the scores on item 32 (*I control myself at mealtimes*) were 0.84 and 1.37 in 1998 and 2008, respectively ($F = 39.51$; $p < 0.01$). With respect to the CIMEC-V, significant differences were found for items 2, 7, 13, 21, 22, 27, 30, 32 and 35.

In relation to the usual cut-off points for the instruments used ($EAT \geq 30$ and $CIMEC-V > 23$ or > 24) five positive cases were identified by the EAT in 1998 (0.74%), compared with only one case in 2008 (0.36%). In the case of the CIMEC-V for 1998 there were 53 cases above the cut-off point when this was situated at 23 (7.89%), and 44 cases if set at 24 (6.58%). The corresponding figures for 2008 were 24 cases scoring above 23 (8.63%) and 18 cases above 24 (6.47%).

Discussion

The previous study of reference that administered the CIMEC-V to Spanish males was that of Toro et al.¹³ However, the results of this and the present study are difficult to compare due to differences in the age of the sample and one of the instruments used (the EAT-40 here and the EAT-26 in the study by Toro et al.). However, although this prevents statistical inferences from being made it is worthwhile noting a number of comparative aspects. All the mean CIMEC-V scores in the present research were lower than those obtained by Toro et al., except for those on items 30, 33 and 38 (item 30: *Do any of your friends or schoolmates take physical exercise in order to slim?*; item 33: *Have you*

ever taken physical exercise in order to build up your body and your muscles?; item 38: *Do you have any friends or schoolmates who are currently taking physical activity to build up their body and their muscles, or any who have done so recently?*).

As regards the EAT-40, and using the standard cut-off point for studies in community samples (≥ 30), the results of the present study are similar to previous findings. Previous research with males has reported prevalence rates for eating disorders of between 0.6 and 3.2% (24-26) in younger age samples (below 20 years old). With respect to total scores on the CIMEC-V we found 53 cases in 1998 and 24 cases in 2008 above the cut-off point when this was situated at 23 (7.89% and 8.63%, respectively), and 44 (1998) and 18 cases (2008) when the cut-off was set at 24 (6.58% and 6.47%, respectively). These figures are considerably lower than those reported by research with younger samples²⁷

The present analysis only revealed three CIMEC-V items on which our sample scored higher than that of Toro et al., and all these items refer to present or past direct practice of physical exercise. Another significant finding is the fact that the prevalence of cases above the cut-off point of the EAT-40 is lower in the present sample than at younger ages. Age also seems to be a factor to take into account when considering the relationship between CIMEC-V scores and BMI. At younger ages this relationship appears not to exist (it was not reported by Toro et al. between the CIMEC-V and the EAT-26), and we can therefore conclude that body size seems not to mediate between social influences and eating behaviour. However, in the present study the relationship between the CIMEC-V and BMI was significant, so body size may well play a relevant role in mediating between social influences and eating behav-

our. These influences were found in the family environment, relationships with friends and as regards advertising,²⁸⁻³⁰ and they could modify eating behaviour through an effect on body shape. In fact, social pressure seems, to varying degrees, to have a negative influence on an individual's perception of body volume.^{31,32} This mediation is clearly shown in the group of individuals that comprise cluster 2, whose mean BMI exceeds the upper limit for normality. This group scored higher on both the CIMEC-V and the EAT-40 than did the group forming cluster 1, so the former must be considered a higher risk. Individuals in cluster 2 also dedicated more time to physical activity.

Taking into account the correlations observed in males with the age and physical activity considered here, it does not seem that social and ideal body models or the desire to lose weight would lead to the emergence of eating disorders. It appears that the strongest influence (from family and friends) is centred on conversations about weight-loss products and activities, and that these behaviours are largely determined by practices geared toward weight loss, body-related anxiety, advertisements and concerns about being fat. Changes over the last ten years appear to indicate a progressively greater influence of friends, and slightly less influence of family and advertising. The other noteworthy finding concerns the rise in attitudes or behaviours whose aim is weight loss.

It should also be noted that gym-based exercise was the only sporting activity that was positively correlated with a greater influence of the body shape model. It may be that today's gym environments, more than any other place, gather together the risk factors previously mentioned by other authors³³ in relation to the practice of sport: social influence, performance anxiety, performance self-assessment and concern for the body (with an excessive concern for body volume). Alongside gym-based exercise there also appears to have been an increase in the frequency of jogging. This is relevant since gym-based exercise and jogging are among the most common activities (together with hyperactivity in everyday activities) engaged in by anorexic patients at the outset of their disorder, and constituent one of its determining factors.³⁴

Another aspect of note in the CIMEC-V data is that concern about being thin was not shown to be a significant aspect, although concern about being fat was. In males of the age considered here, it seems that the influence of physical activity (one's own or others') or the concern about being fat become more determinant of eating behaviours than do other elements such as the desire to be thin or the influence of ideal body shape models. However, the data are somewhat contradictory, since conversations about weight-loss activities or products (with family or friends), along with an influence of advertisements, also seem to affect eating behaviour. As some authors have pointed out¹⁶ there could be a different ideal body model in males and females, with certain contradictions in males who, although they are suscepti-

ble to messages about thinness, seem to pursue a more muscular body. At all events, recent studies have also shown a general rise in risk behaviours associated with eating disorders among males.³⁵

Limitations

Given that the present sample comprised older males than those studied in previous research, and whose physical activity was specifically geared toward joining the army, it would be advisable to study a male sample of similar age but with the regular physical activity level of the general population.

Likewise, the degree of risk caused by an increase in male BMI needs to be determined in order to prevent those risk behaviours which are typical of eating disorders from happening as a result of greater social pressure on men of greater weight. However, it would be necessary to differentiate, at least among males, between the concepts of "greater weight" and "greater volume", given that the basis of male body dissatisfaction is often the desire for greater muscle mass.

References

1. Garfinkel PE, Garner DM. Anorexia nervosa: A multidimensional perspective. New York, Brunner/Mazel; 1982.
2. Crisp AH. The psychopathology of anorexia nervosa: Getting the 'heat' out of the system. In: Stunkard AJ, Stellar E, eds. Eating and its disorders. New York, Raven; 1984. Pp. 209-234.
3. Ackard D, Peterson C. Association between puberty and disordered eating, body image, and other psychological variables. *Int J Eat Disord* 2001; 29: 187-194.
4. Huon G, Walter G. Initiation of dieting among adolescent females. *Int J Eat Disord* 2001; 28: 226-230.
5. Stice E, Maxfield J, Wells T. Adverse effects of social pressure to be thin on young women: An experimental investigation of the effects of 'fat talk'. *Int J Eat Disord* 2003; 34: 108-117.
6. Toro J, Cervera M, Pérez P. Body shape, publicity and anorexia nervosa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1988; 23: 132-136.
7. Utter J, Neumark-Sztainer D, Wall M, Story M. Reading magazine articles about dieting and associated weight control behaviors among adolescents. *J Adolesc Health* 2003; 32: 78-82.
8. Martínez-González MA, Gual P, Lahortiga F, Alonso Y, Irala-Estévez J, Cervera S. Parental factors, mass media influences, and the onset of eating disorders in a prospective population-based cohort. *Pediatrics* 2003; 111: 315-320.
9. Davison KK, Birch LL. Child and parent characteristics as predictors of change in girls' Body Mass Index. *Int J Obes* 2001; 25: 1834-1842.
10. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 101: 539-549.
11. Abramovitz BA, Birch LL: Five-year-old girls' ideas about dieting are predicted by their mothers' dieting. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1157-1163.
12. Toro J, Salameo M, Martínez E. Assessment of sociocultural influences on the aesthetic body shape model in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 147-151.
13. Toro J, Castro J, Gila A, Pombo C. Assessment of sociocultural influences on the body shape model in adolescent males with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2005; 13: 351-359.
14. Toro J, Gila A, Castro J, Pombo C, Guete O. Body image, risk factors for eating disorders and sociocultural influences in Spanish adolescents. *Eat Weight Disord* 2005; 10: 91-97.

15. Cohane G, Pope H: Body image in boys: A review of the literature. *Int J Eat Disord* 2001; 29: 373-379.
16. Olesti M, Piñol JL, Martín N, de la Fuente M, Riera A, Bofarull JM et al. Prevalence of anorexia nervosa, bulimia nervosa and other eating disorders in adolescent girls in Reus (Spain). *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 18-33.
17. Toro J, Gómez-Peresmitré G, Sentis J, Vallés A, Casulá V, Castro J et al. Eating disorders and body image in Spanish and Mexican female adolescents. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41: 556-565.
18. Rodríguez S, Cruz S. Body dissatisfaction in Latin and Spanish adolescents. *Psicothema* 2008; 20: 131-137.
19. Thomas CL, James AC, Bachman MO. Eating attitudes in English secondary school students: Influences of ethnicity, gender, mood, and social class. *Int J Eat Disord* 2002; 31: 92-96.
20. Alonso J. Trastornos de la conducta alimentaria y deporte. *Trastornos Conduct Aliment* 2006; 4: 368-385.
21. Rosen LW, McKeag D. Pathogenic weight control behaviour in female athletes. *Physician Sports Med* 1986; 14: 79-86.
22. Rosen LW, Hough DO. Pathogenic weight control behaviour in female college gymnasts. *Physician Sports Med* 1988; 16: 141-144.
23. Fairburn C G, Cooper Z. The eating disorders examination. In Fairburn CG, Wilson GT, eds. *Binge eating: nature, assessment and treatment*. New York: Guilford Press; 1993. Pp. 317-331.
24. Toro J, Castro J, García M, Pérez P, Cuesta L. Eating attitudes, sociodemographic factors and body shape evaluation in adolescence. *Br J Med Psychol* 1989; 62: 61-70.
25. Vega T, Rasillo MA, Lozano JE. Estudio del riesgo de trastornos de la conducta alimentaria en estudiantes de enseñanza secundaria de Castilla y León. In: Junta de Castilla y León, ed. *Trastornos de la Conducta Alimentaria en Castilla y León*. San Sebastián: Lovader; 2001. Pp. 27-62.
26. De Gracia M, Ballester D, Patiño J, Suñol C. Prevalencia de insatisfacción corporal y de trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes. II Congreso Virtual de Psiquiatría. Available from: <http://www.interpsiquis.com/2001>. Accessed 1 September 2008.
27. Vazquez R, López X, Álvarez GL, Oliva A. Insatisfacción corporal e influencia de los modelos estéticos en niños y jóvenes varones mexicanos. *Enseñanza e Investigación en Psicología* 2006; 1: 185-197.
28. Smolak L, Levine M, Scherner F. Parental input and weight concerns among elementary school children. *Int J Eat Disord* 1999; 25: 263-271.
29. Paxton SJ, Schutz HK, Wertheim EH, Muir SL. Friendship and peer influences on body image concerns, dietary restraint, extreme weight-loss behaviors, and binge eating in adolescent girls. *J Abnorm Psychol* 1999; 2: 255-266.
30. Groesz LM, Levine MP, Murnen SK. The effect of experimental presentation of thin media images on body satisfaction: A meta-analytic review. *Int J Eat Disord* 2002; 31: 1-16.
31. Jáuregui Lobera I, Rivas Fernández M, Montaña González MT, Morales Millán MT. The influence of stereotypes on obesity perception. *Nutr Hosp* 2008; 23: 319-325.
32. Jáuregui Lobera I, Polo IM, Montaña González MT, Morales Millán MT. Perception of obesity in university students and in patients with eating disorders. *Nutr Hosp* 2008; 23: 226-233.
33. Williamson DA, Netemeyer RG, Jackman LP, Anderson D, Funsch CL, Rabalais JY. Structural equation modeling of risk factors for the development of eating disorders in female athletes. *Int J Eat Disord* 1995; 17: 387-393.
34. Jáuregui Lobera I, Estébanez S, Santiago MJ. Ejercicio físico, conducta alimentaria y patología. *Arch Lat Nutr* 2008; 58 (3): 280-285.
35. Jáuregui Lobera I, Romero Candau J, Bolaños Ríos P, Montes Berriatúa C, Díaz Jaramillo R, Montaña González MT, et al. Conducta alimentaria e imagen corporal en una muestra de adolescentes de Sevilla. *Nutr Hosp* 2009; 24 (5): 568-573.

Original

Systemic inflammation and carotid diameter in obese patients: pilot comparative study with flaxseed powder and cassava powder

J. Faintuch¹, L. A. Bortolotto², P. C. Marques³, J. J. Faintuch⁴, J. I. França⁵ and I. Ceconello⁶

¹Chief, Nutrology Residency Program. ²Chief, Hypertension Service, Heart Institute. ³Nutrology Residency Program. ⁴Assistant Professor, Department of Internal Medicine. ⁵Staff Statistician, Department of Gastroenterology. ⁶Full Professor, Department of Gastroenterology, Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil.

Abstract

Background: Botanical omega-3 fatty acid (alpha-linolenic acid/ALA) has been shown to alleviate the prothrombotic and proinflammatory profile of metabolic syndrome, however clinical protocols are still scarce. Aiming to focus an obese population, a pilot study was designed.

Methods: Morbidly obese candidates for bariatric surgery (n = 29, age 46.3 ± 5.2 years), 82.8% females (24/29), BMI 44.9 ± 5.2 kg/m², with C-reactive protein/CRP > 5 mg/L were recruited. Twenty were randomized and after exclusions, 16 were available for analysis. Flaxseed powder (60 g/day, 10 g ALA) and isocaloric roasted cassava powder (60 g/day, fat-free) were administered in a double-blind routine for 12 weeks.

Results: During flaxseed consumption neutrophil count decreased and fibrinogen, complement C4, prothrombin time and carotid diameter remained stable, whereas placebo (cassava powder) was associated with further elevation of those measurements.

Conclusions: Inflammatory and coagulatory markers tended to exhibit a better outlook in the flaxseed group. Also large-artery diameter stabilized whereas further increase was noticed in controls. These findings raise the hypothesis of a less deleterious cardiovascular course in seriously obese subjects receiving a flaxseed supplement.

(Nutr Hosp. 2011;26:208-213)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4974

Key words: Obesity. Bariatric surgery. Roux-en-Y gastric bypass. Systemic inflammation. Cardiovascular risk. Flaxseed. Alpha-linolenic acid. Carotid artery. Omega-3 fatty acids.

INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y DIÁMETRO DE LA CARÓTIDA EN PACIENTES OBESOS: ESTUDIO COMPARATIVO PILOTO CON HARINA DE LINAZA Y CASAVA

Resumen

Introducción: Los ácidos grasos botánicos omega-3 (ácido alfa-linolénico/ALA) se muestran convenientes para atenuar las características protrombóticas y proinflamatorias del síndrome metabólico, pero protocolos clínicos todavía son escasos. Con el objetivo de enfocar una población obesa, un estudio clínico fue dibujado.

Métodos: Candidatos a cirugía bariátrica morbidamente obesos (n = 29, edad 46,3 ± 5,2 años), 82,8% mujeres (24/29), IMC 44,9 ± 5,2 kg/m², con proteína C reactiva/CRP > 5 mg/L fueron recrutados. Veinte fueron randomizados y após exclusiones, 16 se pudieron analizar. Harina de linaza (60 g/día, 10 g ALA) y harina de casava tostada isocalórica (60 g/día, sin grasas) fueron suministradas em uma rotina doble-ciega por 12 semanas.

Resultados: Mientras se recibió linaza los neutrófilos bajaron y fibrinógeno, complemento C4, tiempo de protrombina y diámetro de la carótida permanecieron estables. El uso de casava se asoció con elevación de todas estas variables.

Conclusiones: Los marcadores inflamatorios y coagulatórios tuvieron un curso mas favorable con la linaza. Asimismo el diámetro arterial se quedó estable, en cambio hubo peora en el segundo grupo. La hipótesis de una evolución cardiovascular menos deletérea en obesos graves recibiendo casava se plantea en estas circunstancias.

(Nutr Hosp. 2011;26:208-213)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4974

Palabras clave: Obesidad. Cirugía bariátrica. Bypass gástrico en Y-de-Roux. Inflamación sistémica. Riesgo cardiovascular. Casava. Ácido alfa-linolénico. Arteria carótida. Ácidos grasos omega-3.

Correspondence: Joel Faintuch.
Nutrology Residence Program.
Hospital das Clínicas.
Avenida Eneias C. Aguiar 255 - ICHC - 9th floor, Rm 9077.
05043-900 São Paulo, Brazil.
E-mail: jfaintuch@hcnnet.usp.br

Recibido: 30-VI-2010.
1.^a Revisión: 3-IX-2010.
Aceptado: 30-IX-2010.

Introduction

Increased BMI is associated with a proinflammatory and prothrombotic phenotype. Adipokine overexpression and increased acute-phase proteins and cells are further correlated with atherosclerosis, endothelial dysfunction, increased blood viscosity, insulin resistance and other stigmata of the metabolic syndrome cluster.^{1,2}

Virtually all mono- and poly-unsaturated lipids have been assayed with regard to inflammation and atherosclerosis, nominally marine omega-3 preparations, for which meta-analyses are available,³ botanical oils containing omega-3 alpha-linolenic acid and rarely stearidonic acid, gamma-linolenic acid (omega-6), and also olive oil (omega-9).^{4,5} Even saturated medium-chain triglycerides could be promising as they are preferentially oxidized by the organism and in experimental models promote weight loss.⁶

By the same token vegetarian diets are well regarded in the prevention of cardiocirculatory diseases, and multiple vegetable foods, fiber supplements, drinks or extracts have been administered to this aim. Among the antioxidants the best known are flavonoids, a family of over 4,000 molecules including such components as quercetin, catechins and anthocyanins.⁷ Other antioxidants and soy protein in various guises⁸ could be worthwhile as well to inhibit insulin resistance, proinflammatory state and metabolic syndrome. Complex mixtures partially mimicking the Mediterranean diet, reinforced from the point of view of fruit and vegetables, chocolate, almonds, fish, wine and garlic, should also be mentioned here.⁹

Studies with flaxseed powder (*Linus usitatissimum*) are less common than with fish oil but with roughly parallel results.^{1,10,11} To the best of our knowledge it has never been tested for prolonged use in severe obesity, despite the fact that it is inexpensive and readily available in many parts of the world.

Noninvasive large-artery measurements are highly predictive of cardiovascular morbidity and mortality, more than serum markers only, but benefit of diets or supplements on such profile has been rarely addressed, and to our knowledge never with flaxseed.^{3,5}

Aiming to ascertain the impact of that seed during a 3-month period, after encouraging results with two-week supplementation,¹ a prospective double-blind pilot study was performed.

The hypothesis was that encouraging short-term antithrombotic and anti-inflammatory changes¹ would be confirmed, and eventually expanded by favorable trends in large-artery measurements. Duration of 12 weeks was considered adequate, as it has been successfully employed in previous flaxseed studies.^{10,11}

For control participants cassava powder (*Manihot esculenta*) was selected because it is fat-free. Nevertheless, it is worth mentioning that an experimental study¹² with a resistant fraction of cassava carbohydrate, namely retrograde tapioca starch, elicited a hypocholesterolemic response.

Methods

Study population

Patients with morbid obesity applying for prebariatric evaluation were prospectively screened.

Criteria for inclusion encompassed those of elective bariatric surgery, namely active males or females 18-65 years-old with BMI > 40 kg/m², or > 35 kg/m² with comorbidities, plus C-reactive protein (CRP) > 5 mg/L.

Criteria for exclusion were alcohol or drug addiction, fever or infectious foci, cancer with or without chemo/radiotherapy, chronic inflammatory illness (arthritis, enteritis or colitis), transplantation or immunologic disease, trauma, surgery or hospitalization in the last 30 days, organ failures, use of steroidal or non-steroidal anti-inflammatory or immune-modulating agents or antibiotics, use of any nutritional supplement, myocardial infarction, stroke, surgery for central or peripheral arteriopathy, intolerance of the dietary supplement, and refusal to participate in the protocol.

Randomization

This was a single-phase, parallel-arms, double-blind placebo-controlled study. Subjects recruited from the Outpatient Obesity Service who agreed to participate, and who fulfilled inclusion and exclusion criteria, were consecutively randomized to Group I (Flaxseed) and Group II (Controls).

Sample size calculation

A sample size of 9 per group was calculated by means of the Altman nomogram,¹³ based on an effect size of a 5% reduction in WBC count,¹ with a type I error of .05 and 80% power, and an assumed correlation of 0.80 between measurement points.

Dietetic routine

Patients received either flaxseed powder (Farinha de linhaca dourada Linolive, CISBRA, Brazil, 60 g/day, 232 kcal), containing 10 g of alpha-linolenic acid – ALA, or isocaloric fat-free roasted cassava flour (Farinha de mandioca torrada Yoki, Brazil, 60 g/day, 228 kcal) for 12 weeks. The two products were packaged in similar-coded 15 g bags, and four units were taken daily.

A lot for six weeks (168 bags, 2,520 g) was prepared for each subject. Patients were requested to bring back the empty packages of used powder, which were carefully checked before redemption of the next batch (mid-study visit) or closure of the supplementation file (last visit). They were further monitored by weekly telephone calls.

Definitions and medications

Metabolic syndrome was established according to NCEP criteria;¹⁴ Insulin resistance (HOMA index) was calculated according to Matthews et al.¹⁵ Diagnosis of comorbidities was based on current treatment. Clinical records and medical prescriptions were carefully checked, and new patients were routinely referred to the appropriate outpatient services for review of diagnosis and management.

General features and laboratory assays

Variables included demographic information, arterial blood pressure, serum albumin, blood glucose, hemoglobin and general hematologic counts, lipid fractions, leptin, insulin, CRP, serum-amyloid A, prothrombin time, fibrinogen, D-dimer, and C3/C4 complement fractions.

Blood samples were collected in the morning subsequent to overnight fast. Lipid fractions as well as general biochemical variables were measured by a modular analytical system (Roche/Hitachi Diagnostics, Sao Paulo, Brazil). Leptin was estimated by enzyme immunoassay (ELISA) using the Linco kit (Linco Research, St Charles, MI, USA) and insulin concentration was measured with the Immulite kit (DPC, Los Angeles, CA, USA).

Blood cells were documented in a Coulter automatic counter (Beckman Coulter, Hialeah, FL, USA). The intra- and interassay coefficients of variation did not exceed 3%-6% for all laboratory methods.

Large-artery assessment

Common carotid artery intima-media thickness (IMT), diameter (DIAM) and distensibility (DIST), as well as carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV) were documented. Carotid-femoral PWV was measured by applanation tonometry to quantify arterial stiffness, by means of accurate positioning of the transducers on the corresponding arteries. The Complior automatic device was employed (Colson, Garges les Gonesses, France).

IMT, carotid diameter and distensibility were registered with a high-definition echo-tracking apparatus (Wall Track System, Medical Systems, Arnhem, The Netherlands), coupled with a conventional, two-dimensional vascular echograph (Sigma 44 Kontrom Instruments, Watford, UK). These measurements were made on the right common carotid artery 1 cm below the bifurcation at the site of the distal wall. Ethical considerations.

Informed consent was given for the study, and this protocol was approved by the Internal Review Board of Hospital das Clinicas (Cappesq).

Statistical analysis

Findings are presented as percentage or mean \pm SEM (quantitative results), or as percentage of affected

patients (comorbidities and assorted clinical features). For comparison of qualitative findings (gender, comorbidities) Fisher exact test was selected whereas numerical results were analyzed by ANOVA or Kruskal-Wallis test depending on normal distribution. Analysis of table III and IV was also done employing repeated-measures analysis of variance (ANOVA) to ascertain supplement and/or time interaction. When there was a significant finding, one-way ANOVA was followed by Newman-Keuls multiple-comparison test to identify such a difference.

SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA, version 14.0 was utilized. P value of less than 0.05 was considered significant.

Results

Among 29 enrolled subjects, 20 agreed to receive a powder supplement during 12 weeks, and were thus randomized to Group I (Flaxseed, n = 11) and Group II (Cassava, n = 9). One patient in each group were excluded because of poor compliance, therefore analyzed subjects were 18 (10 in Group I and 8 in Group II).

Composition of the supplements is shown in table I. Both were isocaloric and included reasonable amounts of fiber, mostly insoluble.

Subjects were well randomized regarding demographics, comorbidities and habits, with no statistical differences, as pointed out in table II.

General profile of the population can be appreciated in table III.

Groups were fairly comparable, with the exception of glucose and insulin, which were numerically higher in Group I, and D-dimer, which tended to be more elevated in Controls. These differences were not statistically significant.

Body weight remained stable throughout the protocol. Flaxseed consumption was associated with reduced neutrophil count and stable fibrinogen, complement C4 and prothrombin time, whereas control

Table I
Nutritional composition of the supplements (60 g)*

Variable	Flaxseed	Cassava
Energy (kcal/kJ)	232/974	228/957
Carbohydrate (g)	7.2	56
Protein (g)	10.4	1.1
Lipids(g)	18.0	0
Saturated fat (g)	2.0	0
Polyunsaturated fat (g)	12.6**	0
Monounsaturated fat (g)	3.4	0
Fiber (g)***	16.4****	9.6

*Manufacturer's information.

**Alpha-linolenic acid 10 g.

***Includes poorly absorbed carbohydrates.

****Total lignans 32 mg.

Table II
Clinical features of the populations

Variable	Flaxseed	Cassava
Age (years)	47.8 ± 8.0	50.7 ± 6.4
Diabetes mellitus	20.0% (2/10)	25.0% (2/8)
Dyslipidemia	50.0% (5/10)	50.0% (4/8)
Arterial hypertension	80.0% (8/10)	62.5% (5/8)
Metabolic syndrome	40.0% (4/10)	50.0% (4/8)
HOMA index > 2	10% (1/10)	12.5% (1/8)
Drugs for diabetes/insulin resistance	40% (4/10)	37.5% (3/8)
Previous smokers	30.0% (3/10)	37.5% (3/8)
Occasional angina	10.0% (1/10)	25.0% (2/8)
Intermittent claudication	0% (0/10)	12.5% (1/8)

Obs: None of the differences reached statistical significance.

patients suffered elevation of those prothrombotic and proinflammatory markers. Also D-dimer tended to diminish in the Flaxseed group. As known, fibrinogen, prothrombin time and D-dimer reflect coagulation and fibrinolysis activity, complement C4 is associated with

atherosclerosis and cardiovascular risk, and neutrophil count is listed among proinflammatory indices.

In contrast, Total Cholesterol and VLDL diminished in cassava patients only. None of the preparations prevented increase of complement C3, another indicator of the deteriorating cardiovascular environment in this vulnerable population.

Repeated -measures ANOVA detected group interactions for BMI, VLDL, Triacylglycerol (Tri), C4 - complement and Fibrinogen. As shown, all of these except BMI had exhibited differences in the univariate test. No interaction affected differences for Neutrophils and D-dimer.

Likewise, advantage for Prothrombin time activity in Flaxseed Group was conspicuous (P = 0.05), as well as a trend toward greater reduction of Total cholesterol (P = 0.06) in Cassava Group.

Vascular measurements revealed that use of flaxseed was associated with large-artery stability, as in the absence of blood pressure changes, carotid diameter remained unchanged. In the Control group (table IV), which was slightly more hypertensive and with a tendency toward higher initial diameter, additional deterioration was unveiled.

Table III
Nutritional findings and general laboratory assays

Variable	Flaxseed baseline	Flaxseed final	Cassava baseline	Cassava final
BMI (kg/m ²)	44.0 ± 3.9	44.8 ± 3.6	45.2 ± 4.2	44.4 ± 4.4
TChol mg/dL	197.2 ± 55.7	179.4 ± 40.9	194.5 ± 17.4	163.3 ± 28.0*
HDL mg/dL	50.9 ± 10.6	47.9 ± 10.6	54.2 ± 16.3	48.7 ± 17.8
LDL mg/dL	122.3 ± 44.4	106.6 ± 28.2	110.0 ± 26.2	94.5 ± 16.3
VLDL mg/dL	25.8 ± 14.5	26.6 ± 14.8	30.3 ± 10.9	20.5 ± 6.2*
Tri mg/dL	124.4 ± 69.4	124.9 ± 74.5	152.5 ± 53.7	102.5 ± 31.7*
WBC /mm ³	7,224 ± 2,499	6,511 ± 2,344	7,317 ± 1,725	7,862 ± 3,353
Neutr /mm ³	4,050 ± 1,456	3,500 ± 1,149	4,150 ± 1,249	4,850 ± 2,988*
Hemogl g/L	130.0 ± 14	132 ± 16	142 ± 19	142 ± 16
Albumin g/L	44 ± 2	44 ± 4	44 ± 3	44 ± 3
CRP mg/L	12.9 ± 7.2	11.1 ± 8.7	10.5 ± 5.5	19.1 ± 15.3
SAA mg/L	14.3 ± 13.6	12.0 ± 10.4	12.4 ± 17.5	21.2 ± 16.9
C3 g/L	0.148 ± 0.024	0.156 ± 0.025*	0.154 ± 0.025	0.160 ± 0.022*
C4 g/L	0.033 ± 0.012	0.032 ± 0.010	0.026 ± 0.008	0.031 ± 0.007*
Gluc mg/dL	98.3 ± 12.9	100.3 ± 15.5	124.2 ± 57.3	118.0 ± 43.4
Insulin uU/ml	19.1 ± 11.3	21.5 ± 17.2	28.5 ± 29.3	24.1 ± 16.5
Leptin ng/ml	44.4 ± 20.2	57.2 ± 32.6	27.6 ± 18.8	31.9 ± 19.2
Proth activ %	105.7 ± 2.4	105.8 ± 4.4	106.0 ± 1.1	110.0 ± 0.0*
Fibrin mg/dL	462.6 ± 97.4	441.5 ± 93.8	401.7 ± 48.6	508.2 ± 114.5*
DD ng/mL	629.4 ± 405.3	461.1 ± 214.4 [‡]	431.7 ± 422.1	571.8 ± 456.7

Obs: TChol: Total cholesterol; HDL: HDL-cholesterol; LDL: LDL-cholesterol; VLDL: VLDL-cholesterol; Tri: Triacylglycerol; WBC: White blood cell count; Neutr: Neutrophil count; Hemogl: Hemoglobin; CRP: C-reactive protein; SAA: Serum amyloid A; C3: Complement fraction C3; C4: Complement fraction C4; Proth: Prothrombin time % activity; Fibrin: Fibrinogen; DD: D-dimer, measured as Fibrinogen Equivalent Units.

*Significant difference, final versus baseline; TChol: P = 0.046; VLDL: P = 0.035; Trig: P = 0.030; C3: P = 0.030 (Flaxseed group); P = 0.059 (Cassava group).

C4: P = 0.035; Prothr: P = 0.000; Fibrin: P = 0.012.

[‡]Significant difference, final result between groups, with similar initial findings; Neutr: P = 0.045.

[§]Trend (0.10 > P > 0.05); DD: P = 0.082.

Table IV
Arterial measurements (common right carotid artery)

Variable	Flaxseed baseline	Flaxseed final	Cassava baseline	Cassava final
Systolic pressure	126 ± 10	126 ± 10	138 ± 25	140 ± 10
Diastolic pressure	79 ± 3	82 ± 7	92 ± 16	86 ± 10
PWV (m/s)	9.8 ± 1.7	10.1 ± 1.3	10.7 ± 2.4	11.4 ± 2.6
IMT (mm)	0.654 ± 134	0.736 ± 68	0.744 ± 205	0.758 ± 92
Diameter (mm)	696 ± 90	661 ± 49	747 ± 105	771 ± 112*
Dist (1/mmHg 10 ²)	5.2 ± 1.5	4.3 ± 1.5	4.8 ± 2.3	4.5 ± 2.8

Obs: Blood pressure in mmHg; PWV: Carotid-femoral pulse wave velocity; IMT: Intima-media thickness; Dist: Distensibility.
*Significant increase, final versus baseline; Diameter: P = 0.022.

Increased arterial diameter is accepted as a result of maladaptive arterial remodeling. Group interaction was not demonstrated for Diameter, whereas a trend favoring Flaxseed Group continued to appear (P = 0.022 in univariate analysis, P = 0.095 in Multiple ANOVA).

Discussion

Flax is known for 8,000 years, but its economic importance stemmed from the weaving of linen clothes and the manufacturing of paint and varnish with the extracted oil. Flaxseed meal has traditionally been used for animal feed only, but since the 50's some nutritional preparations for children and adults started to include modest amounts of linseed (flaxseed) oil, which was well tolerated.¹⁶

As early as 1964 Owren et al recommended alpha-linolenic acid for the prevention of thrombosis and myocardial infarction.¹⁷ Yet, only in the last two decades did flaxseed receive serious attention as an alternative to fish oil. Fish stocks are rapidly diminishing worldwide, especially wild, non-farmed fish, at the same time as obesity and metabolic syndrome are reaching the highest ranks of Public Health concerns. It is appropriate to recall that human genome developed at times during which high quantities of omega-3 fatty acids of plant origin, not marine food, were part of daily diet.

For many years ALA elongation and desaturation was considered erratic and negligible. At least three enzymatic reactions are necessary to generate biologically-active EPA, and conversion rate has been suggested to be as low as 5%,¹⁸ although more substantial proportions usually occur.^{1,4,10,11,19}

Various factors tend to interfere with such outcome. Vegetarians achieve notably improved plasma n3-n6 ratios, probably because of liver enzymatic induction, and women also excel in the conversion, in comparison with men. With a diet rich in omega-6 fatty acids synthesis of EPA from ALA is negatively affected, because all long-chain polyunsaturates compete for the same enzymes.^{1,4,10,11,18,19}

All these concerns notwithstanding, prescriptions of just 2.4 or 3.6 g flaxseed oil during 12 weeks were sufficient to increase ALA, EPA and DHA in erythrocytes, but without impact on inflammatory markers.²⁰ The useful range in populations with elevated CRP should probably be around 5 g/day, as employed in a previous investigation,¹ up to 10 g/day as here prescribed. Nevertheless, as much as 30g/day of ALA (60 g of flaxseed oil) during 12 weeks was well tolerated in adults, and indeed permitted highly meaningful changes in plasma fatty acids. Even though results with fish oil at the same dose were more dramatic, EPA was enhanced by 66%.¹⁹

Carotid diameter in this series increased in controls but not in subjects, even though blood pressure remained stable (P = 0.022 in univariate analysis, P = 0.095 in Multiple ANOVA). This outcome is not unexpected, in the light of experimental benefits of flaxseed for endothelial function and vascular physiology.²¹

Flaxseed lignans could also underlie part of the improvement through their role on inflammation and oxidative stress.²²

Positive response of total cholesterol occurred in the control group. In human volunteers neither whole-root cassava²³ nor cassava fiber (tapioca starch)²⁴ influence plasma lipids, at least in a mixed diet. However experimental response with a resistant starch fraction is available.²

One weakness of this study is the lack of a placebo group. Such a population was omitted because severe obesity is a well-documented disease, with progressive deterioration of all metabolic and cardiovascular markers in the absence of effective treatment. The authors are experienced with bariatric candidates in the waiting line, which in a public hospital may reach 1-2 years. Incidentally, mortality within such short period may be as high as 3-5%.²⁵

Currently there is no dearth of nutritional alternatives to modulate inflammation, coagulation and atherosclerosis in subjects with moderate or high risk for cardiovascular disease. What is still missing is an effective and palatable supplement tailored for daily use by large populations, because wholesale changes in diet and lifestyle by subjects displaying obesity and

metabolic syndrome, although imperative, are unrealistic in the short term.

Pharmacologic options are available but entail more substantial costs and adverse effects, especially for long-term use, whereas bariatric surgery is highly effective for appropriate patients but is not a mass-product either. Flaxseed powder and also cassava powder are potential candidates deserving closer scrutiny.

Acknowledgments

This study was supported by CNPQ (National Research Council, Brazil) Grant 300392/2008-7.

Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. Faintuch J, Horie LM, Barbeiro HV et al. Systemic inflammation in morbidly obese subjects: response to oral supplementation with alpha-linolenic acid. *Obes Surg* 2007; 17: 341-347.
2. Herbert A, Liu C, Karamohamed S et al. BMI modifies associations of IL-6 genotypes with insulin resistance: the Framingham Study. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1454-1461.
3. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R et al. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 60: 1593-1602.
4. Chilton FH, Rudel LL, Parks JS et al. Mechanisms by which botanical lipids affect inflammatory disorders. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 498S-503S.
5. Fito M, Cladellas M, De la Torre R et al. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 570-574.
6. Moussavi N, Gavino V, Receveur O. Could the quality of dietary fat, and not just its quantity, be related to risk of obesity? *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 7-15.
7. González S, Jayagopal V, Kilpatrick ES et al. Effects of isoflavone dietary supplementation on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1871-1873.
8. Welty FK, Lee KS, Lew NS et al. Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive, and normotensive postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1060-1067.
9. Franco OH, Karnik K, Bonneux L. The future of metabolic syndrome and cardiovascular disease prevention: polyhype or polyhope? Tales from the polyera. *Horm Metab Res* 2007; 39: 627-631.
10. Paschos GK, Zampelas A, Panagiotakos DB et al. Effects of flaxseed oil supplementation on plasma adiponectin levels in dyslipidemic men. *Eur J Nutr* 2007; 46: 315-320.
11. Patade A, Devareddy L, Lucas EA et al. Flaxseed Reduces Total and LDL Cholesterol Concentrations in Native American Postmenopausal Women. *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17: 355-366.
12. Liu X, Sawauchi H, Ogawa H et al. Retrograded tapioca starch prevents ovarian hormone deficiency-induced hypercholesterolemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; 52: 134-141.
13. Altman DG. Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? *Br Med J* 1980; 281: 1336-1338.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
16. Jochims J. On the nutritional value of a baby food containing linseed oil. Clinical statistical observations with an improved method. *Monatsschr Kinderheilkd* 1959; 107: 397-402.
17. Owren PA, Hellem AJ, Odegaard A. Linolenic acid for the prevention of thrombosis and myocardial infarction. *Lancet* 1964; 2 (7367): 975-978.
18. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 619-634.
19. Young GS, Conquer JA, Thomas R. Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 549-558.
20. Barcelo-Coblijn G, Murphy EJ, Othman R et al. Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 801-809.
21. Dupasquier CM, Weber AM, Ander BP et al. Effects of dietary flaxseed on vascular contractile function and atherosclerosis during prolonged hypercholesterolemia in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H2987-96.
22. Adolphe JL, Whiting SJ, Juurlink BH et al. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *Br J Nutr* 2010; 103: 929-938.
23. Mbanya JC, Mfopou JK, Sobngwi E et al. Metabolic and hormonal effects of five common African diets eaten as mixed meals: the Cameroon Study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 580-585.
24. Stewart ML, Nikhanj SD, Timm DA, et al. Evaluation of the effect of four fibers on laxation, gastrointestinal tolerance and serum markers in healthy humans. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 91-8.
25. Silva MM, Faintuch J, Machado CE. Mortality of morbidly obese patients on the waiting list for bariatric surgery. *Obes Surg* 2006; 16: 401-402.

Original

Birth weight and obesity risk at first grade in a cohort of Chilean children

S. Loaiza¹, A. Coustasse², X. Urrutia-Rojas³ and E. Atalah⁴

¹Assistant Professor. School of Health Sciences. Department of Nursing. University of Magallanes. ²Assistant Professor. Lewis College of Business. Graduate School of Management. Marshall University. Charleston. West Virginia. ³Associate Professor. School of Public Health. Division of Management, Policy and Community Health. University of Houston at San Antonio. ⁴Professor. Faculty of Medicine. Department of Nutrition. University of Chile.

Abstract

The purpose of the study was to determine the association of birth weight as a risk factor for obesity at first grade in a cohort of elementary school Chilean children. Height and weight at birth and follow up measurements at first grade were analyzed from a national cohort of 119,070 new borns. Subjects were classified by anthropometric characteristics: new born weight in kilograms, Ponderal Index, (birth weight/height³ x 100), and gestational age (physical maturity) categories at birth. The study tested the hypothesis that a macrosomic newborn ($\geq 4,000$ g or > 8.8 pounds) or Large for Gestational Age, would be at higher risk to be obese at first grade. A positive relationship between birth weight $\geq 4,000$ g, (O.R. = 1.55), ($p < 0.001$), high Ponderal Index (O.R. = 1.39), ($p < 0.001$), large for gestational age (O.R. = 1.51), ($p < 0.001$), and obesity at first grade was found. Macrosomic children were more likely to be obese at first grade after controlling for the effects of confounding prenatal variables (O.R. = 1.67, ($p < 0.001$)). When weight gain between birth and first grade was $\geq 120\%$ of reference value, the obesity risk was 20 times higher ($p < 0.001$). A direct and statistically significant relationship between high birth weight and obesity at first grade in this group of Chilean children were observed. These results highlight the significance of birth weight as an important tool for healthcare providers that can be used as an indicator of obesity risk for children.

(Nutr Hosp. 2011;26:214-219)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5009

Key words: *Obesity. Children. Birth Weight. Cohort study. Chile.*

PESO AL NACER Y RIESGO DE OBESIDAD EN PRIMER GRADO EN UNA COHORTE DE NIÑOS CHILENOS

Resumen

Objetivo: determinar la asociación entre el peso al nacer y el riesgo de obesidad en escolares de primer año de enseñanza básica.

Metodología: se analizó el peso y talla al nacer y las mismas variables al ingresar a la escuela en una cohorte de 119.070 recién nacidos chilenos. El peso al nacer fue categorizado: en Kg (< 2.500 g, ≥ 4.000 g), según edad gestacional (pequeño, adecuado y grande) y según el índice ponderal (peso al nacer g/ talla al nacer cm³) * 100: bajo $\leq 2,49$ normal, 2,50 to 3,16 y alto $\geq 3,17$. El estado nutricional en los escolares fue clasificado según IMC (peso/talla²) de acuerdo a la referencia del CDC. Se consideró obesidad un valor \geq percentilo 95.

Resultados: Un incremento de peso entre el nacimiento y el ingreso a la escuela $\geq 120\%$ de la referencia determinó un alto riesgo de obesidad: OR 20,5 95% IC 19,7-21,4. Se observó también una relación directa y estadísticamente significativa entre un peso al nacer ≥ 4.000 g (OR 1,55 95% IC 1,48-1,61), grande para la edad gestacional (OR 1,51 95% IC 1,45-1,57) y alto índice ponderal (OR 1,39 95% IC 1,31-1,47) con la obesidad en primer grado, controlando el efecto de variables perinatales de confusión ($p < 0,001$). El bajo peso al nacer fue un factor protector de la obesidad futura (OR 0,75 IC 0,69-0,81 $p < 0,001$).

Conclusiones: existe una relación directa entre un alto peso al nacer y el riesgo de obesidad en edad escolar. El peso al nacer puede ser una valiosa herramienta para el equipo de salud para identificar niños con mayor probabilidad de desarrollar obesidad y actuar preventivamente.

(Nutr Hosp. 2011;26:214-219)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5009

Palabras clave: *Obesidad. Peso al nacer. Cohorte. Escolar. Chile.*

Correspondence: Alberto Coustasse.

Assistant Professor.

Lewis College of Business. Graduate School of Management.

Marshall University.

100 Angus E. Peyton Drive.

25303-1600 Charleston, West Virginia.

E-mail: coustassehen@marshll.edu

Recibido: 13-IX-2010.

1.ª Revisión: 22-IX-2010.

Aceptado: 22-IX-2010.

Introduction

Throughout the world, among children and adolescents, overweight and obesity have become an epidemic. The World Health Organization further projects that by 2015, approximately 2.3 billion adults will be overweight and more than 700 million will be obese.¹ Globally, in 2010 the number of overweight and obese children under the age of five, has been estimated to be over 42 million with about 35 million living in developing countries. Once considered a problem only in high-income countries, overweight and obesity are now dramatically on the rise in low- and middle-income countries, particularly in urban settings.²⁻⁶ In Chile, there is an elevated and increasing prevalence of obesity affecting about 10% of children under six years of age and increasing to 20% by the time they start elementary school. Overall, overweight and obesity affects over half of Chile's adult population.⁷⁻⁹

Biological and genetic factors coupled with environmental and socio-economic conditions have been found to determine obesity from early life to adulthood.¹⁰⁻¹¹ There is solid scientific evidence of the inverse association of low birth weight and cardiovascular disease in adulthood.¹²⁻¹⁵ Existing evidence points out that high birth weight in addition to rapid weight gain at an early age, is a risk factor for childhood obesity at a later age.¹⁶ However, there is insufficient evidence of the relationship between birth weight and later obesity.

The purpose of the study was to determine the association of birth weight with the risk of obesity at first grade in a cohort of elementary school Chilean children.

Methods and procedures

Data from a national cohort of 119,070 new born and subsequent measurements at first grade of school were analyzed. Anthropometric measurements and socio-demographic information were obtained from the National Birth Registry and from the nationwide school based Nutritional Assistance Program or Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB), at birth and at first grade, respectively. About 77% of Chilean children attend public school,¹⁷ and it was assumed that this group would be representative of the Chilean population within this age group. Anthropometric and demographic data were collected at each elementary school by its personnel and submitted to the JUNAEB on a yearly basis. To link the birth registry and the JUNAEB databases, the universal national unique identifier, which is routinely included in data collection forms was used. After assessing all cases, 93% of cases showed identification correspondence. All those cases were included in the analysis.

The study tested the hypothesis that a macrosomic newborn ($\geq 4,000$ g or > 8.8 pounds), or with high Pon-

deral Index or Large for Gestational Age (LGA), would be at higher risk to be obese at first grade. Birth weight, the main explanatory variable, was classified as follows: Low Birth Weight (LBW) $< 2,500$ g; Insufficient Birth Weight (IBW) 2,500 to 2,999 g.; Normal Birth Weight (NBW) 3,000 to 3,999 g; Macrosomic (M) $\geq 4,000$ grams or 8.8 pounds. Birth weight was also classified by Ponderal Index (PI), calculated as (birth weight g/birth length cm^3) $\times 100$ and categorized as: Low Ponderal Index (LPI) ≤ 2.49 ; Normal Ponderal Index (NPI) 2.50 to 3.16; High Ponderal Index (HPI) ≥ 3.17 . Additionally, new born were classified by birth weight in relation to gestational age as: Small for Gestational Age (SGA) $< 10^{\text{th}}$ percentile; Adequate for Gestational Age (AGA) 10^{th} to 90^{th} percentile; Large for Gestational Age (LGA) $> 90^{\text{th}}$ percentile, following Chilean intrauterine growth references.¹⁸ Gestational Age (GA) was classified as: pre-term < 37 weeks of gestation; full-term between 37 and 41 weeks of gestation and post-term ≥ 42 weeks.

First grade school children Body Mass Index (BMI) was calculated by using (weight/height²) and classified in relation to U.S. Centers for Disease Control's (CDC) BMI tables for age and gender:¹⁹ underweight (less than the 5th percentile); normal weight (5th percentile to less than the 85th percentile); overweight (85th to less than the 95th percentile); obese (equal to or greater than the 95th percentile).

Additional variables collected at birth included: urban or rural residency, and mother's age, marital status and school attainment. The continuous variables, standard deviations and means were examined and tests of hypothesis for group comparisons were carried out. Frequency distributions for categorical variables were evaluated, and chi square (X^2) was used to analyze group differences. Odds Ratios (O.R) and Confidence Interval (CI) were performed to evaluate risk and association between obesity and risk factors. Gender was used as control variable for the analysis. The relationship between birth weight and obesity at first grade was assessed using a multiple logistic regression model adjusted for gender, height at birth, mother's age and her school attainment at delivery. The model was used to evaluate the association between the explanatory variable (birth weight) and the outcome variable (obesity). STATA 10.1 was used for all statistical analyses.²⁰ Statistical significance was set at $p < 0.001$.

Results

Of the 119,070 children included in the sample, slightly over one half were female (51.9%). The mean age was 6.3 ± 0.3 years for both, girls and boys. The mother's sociodemographic characteristics indicated that at the time of delivering the child, the majority (89%) were over 18 years of age, with a mean age of 26 ± 6 years; almost two thirds (64%) were married. Less than one percent had no schooling; 40% had completed

Table I
Anthropometric characteristics of Chilean children cohort from new born and first grade

	Male	Female	Total
	X ±SD n = 57,254	X ±SD n = 61,816	X ±SD n = 119,070
<i>New Born</i>			
Weight (g)	3,367 ± 495	3,258 ± 468	3,306 ± 489
Height (cm)	49.9 ± 2.2	49.2 ± 2.2	49.5 ± 2.2
Gestational weeks	39.1 ± 1.5	39.0 ± 1.5	39.1 ± 1.5
Ponderal Index	2.70 ± 0.28	2.73 ± 0.29	2.71 ± 0.32
<i>First Grade</i>			
Age (years)	6.1 ± 0.3	6.1 ± 0.3	6.1 ± 0.3
Weight (kg)	23.1 ± 4	22.7 ± 4	22.9 ± 4
Height (cm)	117.6 ± 5.4	116.8 ± 5.4	117.0 ± 5
BMI	16.7 ± 2.3	16.5 ± 2.4	16.6 ± 2.3
Weight gain: birth to first grade (kg)	19.8 ± 3.9	19.4 ± 4	19.6 ± 3.9
Height gain: birth to first grade (cm)	67.7 ± 5.3	67.6 ± 5.3	67.6 ± 5.3

elementary school (6th grade), and nearly 60% had high school or more (data not shown).

Table I shows the cohort anthropometric characteristics at birth, which were all within normal values. The cohort mean height and weight at first grade were also within normal range, but the mean BMI was near the 75th percentile in both genders, which was about one point over the reference value.

At first grade, close to 35% of children in the cohort were overweight (14.6%) or obese (20%). Males presented

Table II
Nutritional status distribution by BMI and gender within first grade

Nutritional status	First Grade		
	Male %	Female %	Total %
Low Weight	6.9	7.9	7.4
Normal	57.3	59.5	58.5
Overweight	19.8	19.3	20.0
Obese	16.0*	13.3	14.6
Total	100.0	100.0	100.0

*Association Test χ^2 p < 0.001.

higher obesity rates (16%) than females (13.3%) (p < 0.001). The overall low weight for age was 7.4% (table II).

A positive direct relationship between high birth weight and obesity at first grade was observed (table III). The prevalence of obesity was 11.1% among children weighing \leq 2,500 g; in contrast, it was almost twice among macrosomic children (21.7%). The same trend was observed among those with high Ponderal Index (20%) and those large for gestational age at birth (21.3%) (table III). A lower prevalence of obesity was observed among children who were in the lower birth weight, Ponderal Index, and gestational age categories at birth (p < 0.001, table III). In addition, the prevalence of low weight at first grade was higher among those children with low Ponderal Index, and small for gestational age (p < 0.001, table III).

As seen in table IV, low birth weight was associated with a lower likelihood to develop obesity (OR = 0.75),

Table III
BMI distribution at first grade in relation to new born characteristics

	Nutritional status at first grade					*p
	Low weight %	Normal %	Overweight %	Obese %	Total %	
<i>New Born Weight</i>						
\leq 2.500	11.9	62.4	14.6	11.1	100.0	p < 0.001
2.500-3.999	7.5	59.0	19.4	14.2	100.0	p < 0.001
\geq 4.000	4.3	49.9	24.1	21.7	100.0	p < 0.001
<i>Ponderal Index</i>						
Low	10.3	61.2	16.7	11.8	100.0	p < 0.001
Normal	6.9	58.1	20.1	15.0	100.0	p < 0.001
High	4.0	53.2	22.9	20.0	100.0	p < 0.001
<i>Weight /gestacional age</i>						
SGA	11.7	62.4	15.2	10.8	100.0	p < 0.001
AGA	7.0	58.5	20.0	14.6	100.0	p < 0.001
LGA	4.5	51.1	23.1	21.3	100.0	p < 0.001

*Association Test χ^2 .

Table IV
Odds ratio, attributable risk and explanatory variables of obesity at first grade

Risk factor	OR	CI	p	AR*	CI	p
Birth weight < 2.500 g	0.75	0.69-0.81	p < 0.001	0.24	0.18-0.30	p < 0.001
Birth weight ≥ 4.000 g	1.55	1.48-1.61	p < 0.001	0.35	0.32-0.38	p < 0.001
Hight Ponderal index	1.39	1.31-1.47	p < 0.001	0.28	0.23-0.32	p < 0.001
Large for gestational age	1.51	1.45-1.57	p < 0.001	0.34	0.31-0.36	p < 0.001
Pre term new born	0.87	0.80-0.93	p < 0.001	0.13	0.06-0.19	p < 0.001
Weight Gain ≥ 120% between birth and first grade	20.5	19.7-21.4	p < 0.001	0.95	0.94-0.95	p < 0.001

OR = Odd Ratio; CI = Confidence Interval; AR = Attributable Risk.

(p < 0.001). A positive relationship was found between high Ponderal Index, birth weight ≥ 4,000 g, large for gestational age at birth and obesity at first grade. Among those with high Ponderal Index at birth, the risk of obesity was almost 40% higher (OR = 1.39), p (< 0.001), and those in the large for gestational age category had 51% higher risk of being obese at first grade (p < 0.001). When weight gain between birth and first grade was ≥ 120% of reference value, the obesity risk was 20 times higher (p < 0.001) (table IV). The additional analyses were performed to test the main explanatory variable, using different classifications of birth weight, showed no statistically significant differences. The attributable risk is also presented in table IV, showing all birth weight categories being statistically significant (p < 0.001). Further analyses of other categories of birth weight did not show an inverse relationship between birth weight and obesity at a later age.

Table V shows the multiple logistic regression model, adjusted for prenatal characteristics such as gender, mother's education, shows a 67% higher risk of developing obesity in first grade for macrosomic new born (p < 0.001). Being female and having a mother with elementary school education provided a protective factor for obesity with ORs of 0.82 and 0.77 respectively, (p < 0.001).

Table V
Relationship of prenatal characteristics and obesity at first grade using adjusted multiple logistic regression model

Variables	Adjusted OR and adjusted Confidence interval	
	OR	95% CI
Macrosomic	1.67*	1.58-1.76
Female	0.82*	0.80-0.85
Elementary maternal education	0.77*	0.75-0.80

*p < 0.001.

Discussion

The results of this study showed a positive relationship between different children's birth weight indicators and obesity at first grade. Macrosomic Chilean infants were more likely to be obese by first grade (OR = 1.55) and after controlling for the effects of confounding pre natal variables with an OR = 1.67, both were statistically significant. These findings corroborate the direct and statistically significant relationship between high birth weight and obesity at first grade in this group of children. These results are consistent with the findings reported recently by Mardones, et al. (2008), who found that higher ORs relating Chilean macrosomic children and obesity at school²¹ and also consistent with others international studies.²²⁻²⁴ Regarding the attributable risk, it can be concluded that overweight or obesity could have been prevented in about one third of school age children with preventive interventions that target those children identified as macrosomic, or high ponderal index, or large for gestational age at birth.

Maternal obesity before conception or during gestation has a strong association with fetal macrosomia,^{25,26} and also with the risk of the child developing obesity after birth. This association can be explained by genetic factors, fetal programation or environmental conditions which continue affecting the children after birth. The current study can not determine the strength of these factors, but is very likely that the parents' lifestyles can strongly affect the children's nutritional status.

A systematic review of the association of birth weight or rapid growth has indicated that height and weight, as well as rapid growth, increase the likelihood to become obese.²² In boys and girls, birth weight, maternal weight and father's occupation, as well as breastfeeding has been found to be significantly associated with BMI through adulthood in British children.²⁷ In 6 to 13 year old children, as birth weight increased, the overweight risk consistently increased.²⁸

Low birth weight has been suggested as a protective factor for overweight and obesity among German children.²⁹ Gestational age, normal and high birth weight and birth length for gestational age were found to be risk factors for overweight and obesity in Swedish youth.³⁰ Similarly, among Chilean children in this study, birth weight, gestational age and Ponderal Index were identified as risk factors for obesity in childhood.³¹

At first grade the anthropometric characteristics of the cohort were within the normal values, although BMI was about one unit over the expected value for their age range. In addition, weight gain between birth and first grade was higher than the expected normal gain (19.6 kg vs. 17.3 kg), with a normal height increase within the same period, which could explain the higher BMI. High birth weight, being a new born large for gestational age, and having high Ponderal Index, were the main explanatory variables and it indicates the effects of in utero or pre birth factors. These findings suggested that children that were under unfavorable nutritional conditions during gestation and at birth may still present those conditions at the time they reach school age. In addition, being obese at first grade can also be influenced by other post natal variables and exposure to environmental factors after birth and throughout the early years. Factors such as unhealthy eating habits and a sedentary lifestyle, very common among children, may have had a negative impact in the child's weight as suggested by the literature.^{32,33}

The main strength of this study relates to the analyses of longitudinal data, from birth to 6 or 7 years of age, for over one half of Chilean children born within that window of time who were included in this cohort and are representative of the Chilean population within that age. Therefore the findings of the study and the recommendations can be applied to all children in this age group within the country. Nevertheless, the use of secondary data, the lack of information on additional familial characteristics, such as eating and physical activity habits, is limitations of the study findings. Finally, not having the data on the growth patterns in the child's first and second year, poses another limitation, because early age growth patterns have been associated with overweight and obesity in the following years.

In summary, the study findings provides valuable information that can assist and guide the formulation of national and international public health policies that aim to protect the health of vulnerable groups from birth to early age and throughout school age by preventing obesity and the consequential health problems from childhood to adulthood.

Acknowledgements

Grateful thanks to Registered Dietitian Alice W.Shumlas, M.S. J.D. for her help reviewing this article.

References

1. World Health Organization. *Obesity and overweight*. Fact sheet N°311 September 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
2. Stamatakis E, Zaninotto P, Falaschetti E, Mindell J, Head J. Time trends in childhood and adolescent obesity in England from 1995 to 2007 and projections of prevalence to 2015. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2010; 64: 167-74.
3. Olds TS, Tomkinson GR, Ferrar KE, Maher CA. Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity in Australia between 1985 and 2008. *International Journal of Obesity* 2010; 34: 57-66.
4. Pigeot I, Barba G, Chadjigeorgiou C, de Henauw S, Kourides Y, Lissner L, Marild S et al. Prevalence and determinants of childhood overweight and obesity in European countries: pooled analysis of the existing surveys within the IDEFICS Consortium. *International Journal of Obesity* 2009; 33: 1103-10.
5. Ji CY; Cooperative Study on Childhood Obesity: Working Group on Obesity in China (WGOC). The prevalence of childhood overweight/obesity and the epidemic changes in 1985-2000 for Chinese school-age children and adolescents. *Obesity Reviews* 2008; (Suppl. 1): 78-81.
6. Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutrition* 2008; 11: 405-12.
7. Liberona Y, Castillo O, Engler V, Villarroel L, Rozowski J. Nutritional profile of schoolchildren from different socio-economic levels in Santiago, Chile. *Public Health Nutrition* 2010; 29: 1-8.
8. Corvalán C, Uauy R, Kain J, Martorell R. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 91: 166-74
9. Lytle LA. Examining the etiology of childhood obesity: The IDEA study. *American Journal of Community Psychology* 2009; 44(3-4): 338-49.
10. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 2009; 38: 525-48. Review.
11. Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. *British Medical Journal* 2003; 327: 1428-1430.
12. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84 (2): 322-327.
13. Law CM, Shiell AW, Newsome MA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, De Swiet M. Fetal, infant and childhood growth and adult blood pressure, a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105: 1088-1092.
14. Hemachandra A, Klebanoff M, Duggan A, Hardy J, Furth S. The association between intrauterine growth restriction in the full-term infant and high blood pressure at age 7 years: results from the Collaborative Perinatal Project. *International Journal of Epidemiology* 2006; 35: 871-877.
15. Oken E, Gillman W. Fetal Origins of Obesity. *Obesity Research* 2003; 11: 496-506.
16. Rogers I and the EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *International Journal of Obesity* 2003; 27: 755-777.
17. Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas [JUNAEB]. *Situación Nutricional de los Escolares Chilenos, 2010*. <http://zeus.junaeb.cl/MapaNutricionalGx/>
18. Juez G, Lucero E, Ventura-Juncá P, González H, Tapia J, Winter A. Crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos de clase media. *Revista Chilena de Pediatría* 1989; 60 (4): 198-202.
19. CDC. *About BMI for Children and Teens*. 2009. http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html
20. Stata Corporation. *Stata Statistical Software: Release 10*. College Station, Texas: StataCorp LP, 2007.

21. Mardones F, Villaroel L, Karzulovic L, Barja S, Arnaiz P, Taibo M, Mardones-Restat F. Association of perinatal factors and obesity in 6- to 8-year-old Chilean children. *International Journal of Epidemiology* 2008; 37: 902-910.
22. Gaskins RB, Lagasse LL, Liu J, Shankaran S, Lester BM, Bada HS, Bauer CR, Das A, Higgins RD, Roberts M. Small for Gestational Age and Higher Birth Weight Predict Childhood Obesity in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology* 2010.
23. Rugholm S, Baker JL, Olsen LW, Schack-Nielsen L, Bua J, Sørensen TI. Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic. *Obesity Research* 2005; 13: 2187-94.
24. Janis Baird, David Fisher, Patricia Lucas, Jos Kleijnen, Helen Roberts, Catherine Law. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *British Medical Journal* 2005; 331 (7522): 929.
25. Halloran DR, Wall TC, Guild C, Caughey AB. Effect of revised IOM guidelines on perinatal outcomes. *Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine* 2010.
26. Atalah E, Castro R. [Maternal obesity and reproductive risk]. *Revista Medica de Chile* 2004; 132: 923-30.
27. Tessa J Parsons, Chris Power, Orly Manor. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *British Medical Journal* 2001; 323: 1331-1335.
28. Rugholm S, Baker JL, Olsen LW, Schack-Nielsen L, Bua J and Sørensen TIA. Stability of the Association between Birth Weight and Childhood Overweight during the Development of the Obesity Epidemic. *Obesity Research* 2005; 13: 2187-2194.
29. Frye C, Heinrich J. Trends and predictors of overweight and obesity in East German children. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003; 27: 963-969.
30. Rasmussen F, Johansson M. The relation of weight, length and Ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-year-old males in Sweden. *European Journal of Epidemiology* 1998; 14: 373-380.
31. Ministerio de Salud. Estrategia Global contra la Obesidad. EGO-Chile. Enero de 2006. http://www.ego-chile.cl/paginas/ego_avances.htm
32. Loaiza S, Atalah E. Factores de riesgo de obesidad en escolares de primer año básico de Punta Arenas. *Revista Chilena Pediatría* 2006; 77: 20-26.
33. Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Report. *Circulation* 2009; 119 (15): e489-517. Epub 2009 Mar 30.

Original

Registro de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España de los años 2007, 2008 y 2009 (Grupo NADYA-SENPE)

C. Puiggrós¹, C. Gómez-Candela, L. Chicharro¹, C. Cuerda, N. Virgili, C. Martínez, J. M. Moreno, A. Pérez de la Cruz, J. Álvarez, L. M. Luengo, J. Ordóñez, C. Wanden-Berghe, D. Cardona, L. Laborda, C. Garde, C. Pedrón, L. Gómez, M. A. Penacho, M. A. Martínez-Olmos, A. Apezetxea, O. Sánchez-Vilar, B. Cánovas, Y. García, M. T. Forga, C. Gil y Grupo NADYA-SENPE

¹Médico Adjunto. Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Resumen

Objetivo: Comunicar los datos del registro de Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) del grupo de trabajo NADYA-SENPE de los años 2007, 2008 y 2009.

Material y métodos: Recopilación de los datos del registro "on-line" introducidos por las Unidades responsables del seguimiento de la NPD desde el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009 dividido por años naturales.

Resultados: Año 2007: Se registraron 133 pacientes con NPD (61 hombres y 72 mujeres), de 21 hospitales. La edad media de los 119 pacientes mayores de 13 años fue de $53,7 \pm 14,9$ años, y de $3,6 \pm 3,6$ años la de los 14 pacientes que no los superaban. La patología más frecuente fue la neoplasia (24%) seguida de las alteraciones de la motilidad intestinal y la enteritis posradiación (ambas 14%). En el 43% de los casos el motivo de indicación fue el síndrome de intestino corto, seguido de malabsorción (27%) y obstrucción intestinal (23%). Los catéteres más utilizados fueron los tunelizados (69%) y los reservorios subcutáneos (27%). Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,92 infecciones por cada mil días de NPD. La duración de la NPD fue superior a los dos años en el 50% de los casos. Al acabar el año seguía en activo el 71,4% de los pacientes; la muerte fue la principal causa de la finalización de la NPD (57,5%). El 26% de los pacientes se consideraron candidatos al trasplante intestinal.

Año 2008: Se registraron 143 pacientes con NPD (62 hombres y 81 mujeres), de 24 hospitales. La edad media de los 133 pacientes mayores de 13 años fue de $54,7 \pm 13,9$ años, y de $3,7 \pm 0,6$ años la de los 10 pacientes que no los superaban. La patología más frecuente fue la neoplasia (20%) seguida de la enteritis rídica (14%) y las alteraciones de la motilidad intestinal (13%). En el 44% de los casos el motivo de indicación fue el síndrome de intestino corto, seguido de malabsorción (28%) y obstrucción

HOME PARENTERAL NUTRITION (HPN) REGISTRY IN SPAIN FOR THE YEARS 2007, 2008 AND 2009 (NADYA-SENPE GROUP)

Abstract

Objective: To report the data of the Home Parenteral Nutrition (HPN) registry of the NADYA-SENPE working group for the years 2007, 2008 and 2009.

Methodology: We compiled the data from the on-line registry introduced by the responsible Units for the monitoring of HPN from January 1st 2007 to December 31st 2009. Included fields were: age, sex, diagnosis and reason for HPN, access path, complications, beginning and end dates, complementary oral or enteral nutrition, activity level, autonomy degree, product and fungible material supply, withdrawal reason and intestinal transplant indication.

Results: 2007: 133 patients with HPN were registered (61 males and 72 females), belonging to 21 hospitals. Average age for the 119 patients older than 13 years old was 53.7 ± 14.9 years, and 3.6 ± 3.6 y. for the 14 patients under 14 years old. Most frequent pathology was neoplasm (24%), followed by intestinal motility disorders and actinic enteritis (14% both). The reason for HPN provision was short bowel syndrome (43%), malabsorption (27%), and intestinal obstruction (23%). Tunnelled catheters were mostly used (69%), followed by implanted port-catheters (27%). Catheter related infections were the most frequent complications, with a rate of 0.92 episodes/10³ HPN days. HPN was provided for more than two years in 50% of the cases. By the end of 2007, 71.4% of the patients remained active; exitus was the most frequent reason to end HPN (57.5%). 26% of the patients were eligible for intestinal transplant.

2008: 143 patients with HPN were registered (62 males and 81 females), belonging to 24 hospitals. Average age for the 133 patients older than 13 years old was 54.7 ± 13.9 years, and 3.7 ± 0.6 y. for the 10 patients under 14 years old. Most frequent pathology was neoplasm (20%), followed by actinic enteritis (14%) and intestinal motility disorders (13%). The reason for HPN provision was short bowel syndrome (44%), malabsorption (28%), and intestinal obstruction (20%). Tunnelled catheters were mostly used (60%), followed by implanted port-catheters

Correspondencia: Carolina Puiggrós Llop.
Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
Paseo Vall d'Hebrón, 119-129.
08035 Barcelona.

E-mail: cpuiggrós@v.hebron.es

Recibido: 16-X-2010.

Aceptado: 22-X-2010.

intestinal (20%). Los catéteres más utilizados fueron los tunelizados (60%) y los reservorios subcutáneos (29%). Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,50 infecciones por cada mil días de NPD. La duración de la NPD fue superior a los dos años en el 67% de los casos. Al acabar el año seguía en activo el 71,6% de los pacientes; la muerte fue la principal causa de la finalización de la NPD (52,4%). El 29% de los pacientes se consideraron candidatos al trasplante intestinal.

Año 2009: Se registraron 158 pacientes con NPD (62 hombres y 96 mujeres), de 24 hospitales. La edad media de los 149 pacientes mayores de 13 años fue de $55,2 \pm 13,0$ años. La patología más frecuente fue la neoplasia (25%) seguida de la enteritis radica (12%) y las alteraciones de la motilidad intestinal (11%). En el 42% de los casos el motivo de indicaci3n fue el síndrome de intestino corto, seguido de malabsorci3n y obstrucci3n intestinal (ambas 23%). Los catéteres más utilizados fueron los tunelizados (60%) y los reservorios subcutáneos (36%). Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,67 infecciones por cada mil días de NPD. La duraci3n de la NPD fue superior a los dos años en el 58% de los casos. Al acabar el año seguía en activo el 79,2% de los pacientes; el paso a alimentaci3n oral fue la principal causa de la finalizaci3n de la NPD (48%). El 23% de los pacientes se consideraron candidatos a trasplante intestinal.

Conclusiones: Se observa un aumento progresivo de los pacientes registrados respecto a años anteriores con una prevalencia muy variable según comunidades aut3nomas. La principal patología sigue siendo la neoplasia, que ocupa el primer lugar desde 2003. Se aprecia una disminuci3n de las complicaciones sépticas relacionadas con el catéter en los dos últimos años, siendo la tasa de 2008 la más baja desde la creaci3n del registro.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:220-227)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4903

Palabras clave: *Nutrici3n parenteral domiciliaria. Registro. Grupo NADYA-SENPE.*

Introducci3n

La NPD es una modalidad de soporte nutricional que permite la administraci3n de las mezclas de nutrici3n parenteral en el domicilio de los pacientes que no pueden cubrir sus necesidades nutricionales por la vía digestiva. Esta técnica supone ahorro de costes hospitalarios¹ y mejoría en la calidad de vida² para los pacientes. En España los primeros pacientes en programa de NPD datan de 1985^{3,4}, sin embargo hasta el año 1992, fecha en la que se cre3 el grupo de Nutrici3n Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) dentro de la Sociedad Española de Nutrici3n Parenteral y Enteral (SENPE), no hay registro de pacientes. A partir de 1992, en nuestro país, anualmente se registran y publican por separado los datos de los pacientes tratados con nutrici3n parenteral o enteral domiciliaria. Al tratarse de registros voluntarios cabe esperar que éstos no incluyan los datos de todos los

(29%). Catheter related infections were the most frequent complications, with a rate of 0.50 episodes/10³ HPN days. HPN was provided for more than two years in 67% of the cases. By the end of 2008, 71.6% of the patients remained active; exitus was the most frequent reason to end HPN (52.4%). 29% of the patients were eligible for intestinal transplant.

2009: 158 patients with HPN were registered (62 males and 96 females), belonging to 24 hospitals. Average age for the 149 patients older than 13 years old was 55.2 ± 13.0 years. Most frequent pathology was neoplasm (25%), followed by actinic enteritis (12%) and intestinal motility disorders (11%). The reason for HPN provision was short bowel syndrome (42%), malabsorption, and intestinal obstruction (23% both). Tunnelled catheters were mostly used (60%), followed by implanted port-catheters (36%). Catheter related infections were the most frequent complications, with a rate of 0.67 episodes/10³ HPN days. HPN was provided for more than two years in 58% of the cases. By the end of 2009, 79.2% of the patients remained active; full oral nutrition was the most frequent reason to end HPN (48%). 23% of the patients were eligible for intestinal transplant.

Conclusions: We observe an increase in registered patients with respect to previous years, with a very different prevalence among regions. Neoplasia remains as the main pathology since 2003. We observe a decrease in catheter-related infections in the last two years, being the 2008 rate the smallest since the register's beginning.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:220-227)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4903

Key words: *Home parenteral nutrition. Registry. NADYA-SENPE group.*

pacientes con soporte nutricional ambulatorio, pero es la única herramienta de que disponemos para conocer la actividad nacional en este campo.

En octubre de 2005 se realiz3 una modificaci3n del registro de pacientes, tanto de nutrici3n enteral como de NPD, para mejorar su accesibilidad y explotaci3n de datos. En la página web del grupo (www.nadya-senpe.com), estn disponibles los registros de NPD de nuestro país. Además de los registros anuales, un artículo recoge la evoluci3n de la NPD en España desde 1992 a 2003⁵.

En este artículo se describen los datos correspondientes al registro de NPD de los años 2007, 2008 y 2009.

Material y métodos

El registro de pacientes se realiza a través de la página web del grupo NADYA. Cada Unidad de Nutri-

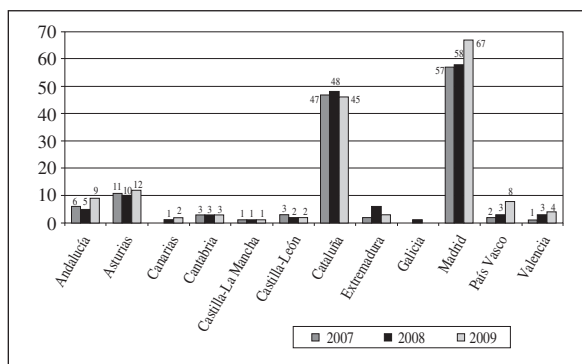


Fig. 1.—Número de pacientes con NPD por comunidad autónoma durante los años 2007, 2008 y 2009.

ción Clínica tiene acceso al registro mediante una clave de acceso y contraseña individualizada que le permite introducir nuevos datos y visualizar los datos acumulados de su propio centro. El registro actual de NPD tiene un archivo XLM con la información personal de cada paciente (datos de filiación), y una base de datos SQL ubicada en el servidor de NADYA que incluye los siguientes campos: fecha de inicio de la nutrición, tipo de nutrición, diagnóstico, motivo de indicación, nivel de actividad, grado de autonomía, suministro del producto y del material fungible, vía de acceso, complicaciones, fecha y motivo de finalización del episodio, y si el paciente es candidato a trasplante intestinal.

La estadística se ha realizado con los datos recogidos en el registro de NPD desde el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2009.

Resultados

Año 2007: Se registraron un total de 133 pacientes (46% hombres y 54% mujeres), pertenecientes a 19 centros hospitalarios que supusieron 140 episodios de NPD. En la figura 1 se puede ver su distribución por comunidades autónomas. La edad media de los pacientes menores de 14 años ($n = 14$; 10,5% del total) fue de $3,60 \pm 3,58$ años, y de $53,74 \pm 14,89$ años para los iguales o mayores de 14 años ($n = 119$). El 38,3% de los pacientes tenían entre 35 y 54 años. La distribución detallada de pacientes según edad se muestra en la figura 2.

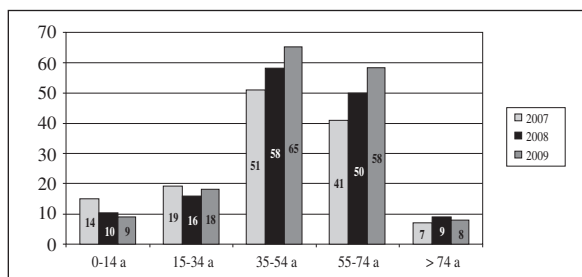


Fig. 2.—Número de pacientes con NPD durante los años 2007, 2008 y 2009 según grupo de edad.

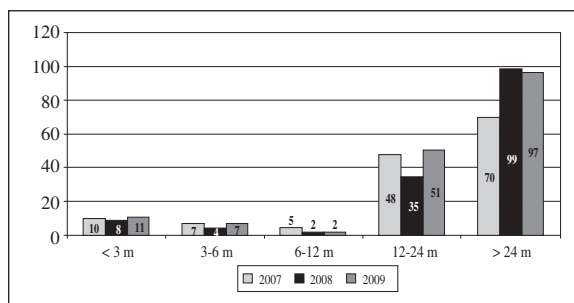


Fig. 3.—Número de pacientes según la duración de la NPD (en meses) en los años 2007, 2008 y 2009.

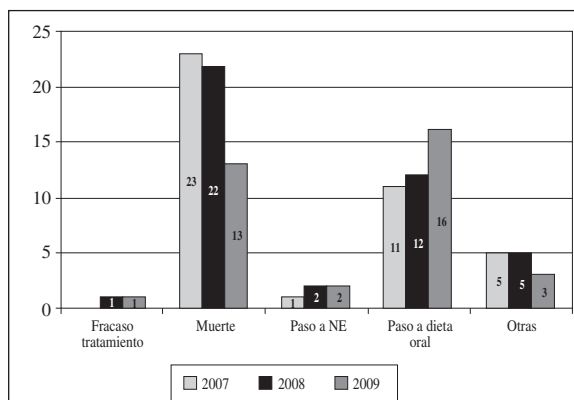


Fig. 4.—Motivos de finalización de la NPD en 2007, 2008 y 2009.

La duración del soporte nutricional con NPD fue superior a los dos años en un 50% de pacientes, y entre uno y dos años en un 34% de los mismos (fig. 3). Durante el periodo de estudio se finalizaron 40 episodios de NPD (28,6% del total); en el 57,5% de los casos el motivo fue la muerte del paciente, y en el 27,5% el paso a alimentación oral (fig. 4).

El 50,7% de los pacientes recibió NPD como único aporte nutricional, conservando la ingesta oral un 40,7% del total, mientras que en un 8,6% la NPD se complementó con nutrición enteral.

La principal enfermedad de base que motivó el inicio de la NPD fue la neoplasia en un 24,3% de los casos seguida de las alteraciones de la motilidad intestinal y la enteritis radica en un 14,3% y 13,6% respectivamente. En la figura 5 se detallan los distintos diagnosticos. El principal motivo de la indicacion de la NPD fue síndrome de intestino corto (43%), seguido de la malabsorcion y la obstruccion intestinal (fig. 6).

En 74 pacientes (55,6% del total) se dispone de datos acerca del tipo de via para la NPD. De ellos, en el 69% se utilizo un cateter tunelizado, en el 27% un reservorio implantado, y en el 4% restante otro tipo de cateteres.

Las complicaciones mas frecuentes fueron las septicas relacionadas con el cateter con una tasa de 0,92 infecciones/ 10^3 dias de NPD (equivalentes a 0,26 infecciones por paciente y año), seguidas de las metabolicas y las no septicas relacionadas con el cateter con

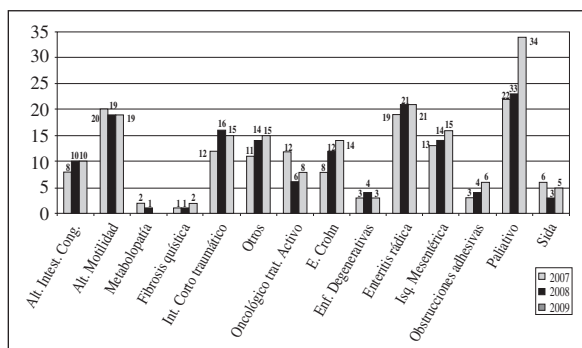


Fig. 5.—Número de episodios de NPD en los años 2007, 2008 y 2009 según diagnóstico.

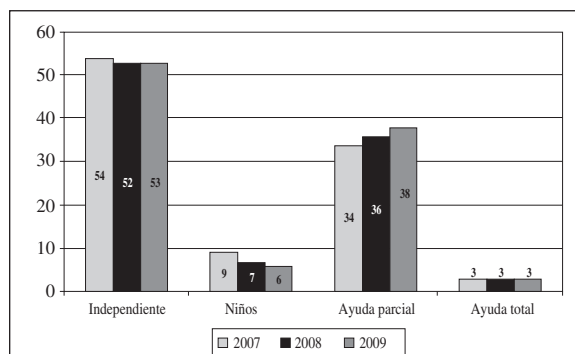


Fig. 8.—Nivel de autonomía de los pacientes con NPD en 2007, 2008 y 2009.

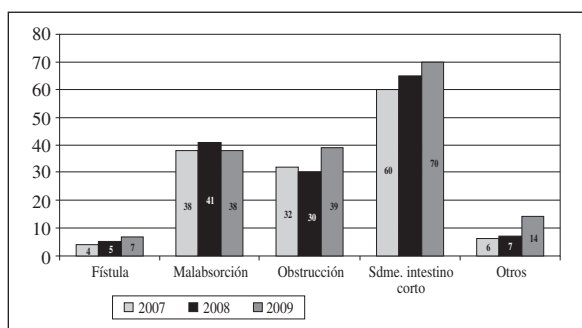


Fig. 6.—Motivos de indicación de NPD en los pacientes registrados en 2007, 2008 y 2009.

una tasa de 0,30 y 0,27/10³ días de NPD respectivamente (fig. 7).

El 58% de los pacientes mayores de 14 años eran independientes para las actividades de la vida diaria un 49% tenían un nivel de actividad normal, siendo el porcentaje de pacientes pediátricos activos del 64% (figs. 8 y 9). Sólo el 26% de los pacientes fueron considerados como candidatos para trasplante intestinal.

El suministro de las formulas de NPD fue realizado por el hospital en el 80% de los casos y por una empresa farmacéutica en el 17%. En cuanto al material fungible el hospital lo proporcionó en un 78% y atención primaria en el 22% restante.

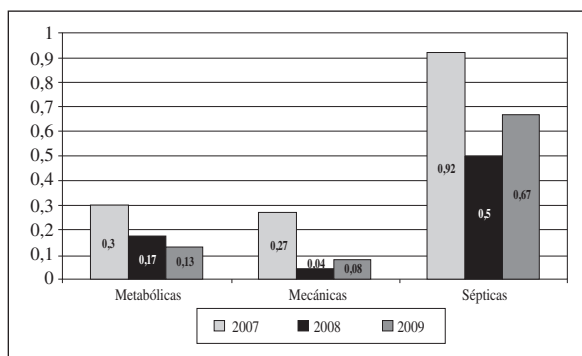


Fig. 7.—Tipo de complicaciones de la NPD en los años 2007, 2008 y 2009 (expresado en episodios por mil días de nutrición parenteral).

Año 2008: Se registraron un total de 143 pacientes (43% hombres y 57% mujeres), pertenecientes a 24 centros hospitalarios que supusieron 148 episodios de NPD. En la figura 1 se puede ver su distribución por comunidades autónomas. La edad media de los pacientes menores de 14 años ($n = 10$; 6,8% del total) fue de $3,67 \pm 0,58$ años, y de $54,67 \pm 13,87$ años para los iguales o mayores de 14 años ($n = 133$). El 41% de los pacientes tenían entre 35 y 54 años (fig. 2).

La duración del soporte nutricional con NPD fue superior a los dos años en un 67% de pacientes, y entre uno y dos años en un 24% de los mismos (fig. 3). Durante el periodo de estudio se finalizaron 42 episodios de NPD (28,4% del total); en el 52,4% de los casos el motivo fue la muerte del paciente y en el 28,6% el paso a alimentación oral (fig. 4).

El 54,0% de los pacientes recibió NPD como único aporte nutricional, conservando la ingesta oral un 37,2% del total, mientras que en un 8,8% la NPD se complementó con nutrición enteral.

La principal enfermedad de base que motivó el inicio de la NPD fue la neoplasia en un 20,3% de los casos seguida de la enteritis rápida y las alteraciones de la motilidad intestinal en un 14,7% y 13,3% respectivamente (fig. 5). El principal motivo de la indicación de la NPD fue síndrome de intestino corto (43,9%), seguido de la malabsorción (27,7%) y la obstrucción intestinal (20,3%) (fig. 6).

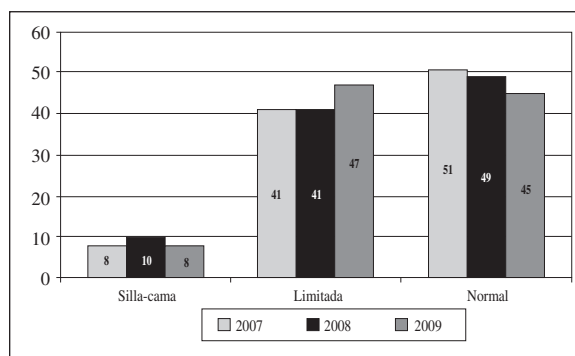


Fig. 9.—Grado de actividad de los pacientes con NPD en 2007, 2008 y 2009.

En sólo 48 pacientes (33,6% del total) se dispone de datos acerca del tipo de vía para la NPD. De ellos, en el 60,4% se utilizó un catéter tunelizado, en el 29,2% un reservorio implantado, y en el 10,4% restante se utilizaron otro tipo de catéteres.

Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,50 infecciones/10³ días de NPD, (equivalentes a 0,15 infecciones por paciente y año) seguidas de las metabólicas y las no sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,17 y 0,04/10³ días de NPD respectivamente (fig. 7).

El 57% de los pacientes mayores de 14 años eran independientes para las actividades de la vida diaria y un 47% tenían un nivel de actividad normal, siendo el porcentaje de pacientes activos mayor en los niños (64%) (figs. 8 y 9). Sólo el 29% de los pacientes fueron considerados como candidatos para trasplante intestinal.

El suministro de las formulas de NPD fue realizado por el hospital en el 75% de los casos y por una empresa farmacéutica en el 20%. En cuanto al material fungible el hospital lo proporcionó en un 81% y atención primaria en el 18%.

Año 2009: Se registraron un total de 158 pacientes (39% hombres y 61% mujeres), pertenecientes a 24 centros hospitalarios que supusieron 168 episodios de NPD. En la figura 1 se puede ver su distribución por comunidades autónomas. La edad media de los pacientes mayores de 13 años (n = 149; 94,3% del total) fue de 55,21 ± 12,96. El 41 % de los pacientes tenían entre 35 y 54 años. La distribución detallada de pacientes según edad se muestra en la figura 2.

La duración del soporte nutricional con NPD fue superior a los dos años en un 58% de pacientes, y entre uno y dos años en un 30% de los mismos (fig. 3). Durante el periodo de estudio se finalizaron 40 episodios de NPD (20,8% del total); en el 45,7% de los casos el motivo fue el paso a dieta oral y en el 37,1% la muerte del paciente (fig. 4).

El 56,5% de los pacientes recibió NPD como único aporte nutricional, conservando la ingesta oral un 35,7% del total, mientras que en un 7,8% la NPD se complementó con nutrición enteral.

La principal enfermedad de base que motivó el inicio de la NPD fue la neoplasia (25%) seguida de la enteritis rídica (12,5%) y las alteraciones de la motilidad intestinal (11,3%). En la figura 5 se detallan los distintos diagnósticos. El principal motivo de la indicación de la NPD fue síndrome de intestino corto en el (41,7%), seguido de la obstrucción intestinal y la malabsorción (fig. 6).

En sólo 55 pacientes (34,9% del total) se dispone de datos acerca del tipo de vía para la NPD. De ellos, en el 60% se utilizó un catéter tunelizado, en el 36,4% un reservorio implantado, y en el 3,6% restante otro tipo de catéteres.

Las complicaciones más frecuentes fueron las sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,67

infecciones/10³ días de NPD, (equivalentes a 0,20 infecciones por paciente y año), seguidas de las metabólicas y las no sépticas relacionadas con el catéter con una tasa de 0,13 y 0,08/10³ días de NPD respectivamente (fig. 7).

El 53,0% de los pacientes eran independientes para las actividades de la vida diaria y el 45,0% tenían un nivel de actividad normal, siendo el porcentaje de pacientes activos mayor en los niños (60%) (figs. 8 y 9). Sólo el 23% de los pacientes fueron considerados como candidatos para trasplante intestinal.

El suministro de las formulas de NPD fue realizado por el hospital en el 73% de los casos y por una empresa farmacéutica en el 23%. En cuanto al material fungible el hospital lo proporcionó en un 83% y atención primaria en el 16% restante.

Discusión

La nutrición parenteral es un tratamiento complejo e invasivo que se está aplicando a domicilio desde hace más de 30 años⁶ con un número creciente de pacientes tratados desde su inicio. En España desde la creación del grupo de trabajo NADYA-SENPE en 1992 se dispone de registros anuales de pacientes con esta modalidad terapéutica⁷⁻¹⁶ cumplimentados de forma voluntaria por las distintas Unidades de Nutrición Hospitalaria encargadas de la prescripción y el seguimiento de la NPD.

Del año 2006 al 2009 se ha producido un aumento del 53,4% en el número de pacientes declarados con NPD (103 pacientes en 2006 frente a 158 en 2009), observándose el incremento más importante en 2007 (29,1%). Durante este periodo se ha pasado de 19 a 24 centros hospitalarios. Según el censo de población española¹⁷ la prevalencia de NPD fue de 2,94 (2007) a 3,40 (2009) casos/10⁶ habitantes.

Esta cifra es la más elevada desde la creación del registro en nuestro país, pero sigue siendo inferior a otros registros internacionales: media de 9 países europeos en 1997¹⁸ de pacientes mayores de 16 años (4 casos/10⁶ habitantes), Dinamarca en 2000¹⁹ (19,2 casos/10⁶), Italia en 2005²⁰ (24,5 casos/10⁶), Reino Unido en 2006²¹ (12,5 casos/10⁶), Canadá en 2007 (12,1 casos/10⁶)²², Estados Unidos 1992 (120 casos/10⁶)²³.

En cuanto a distribución geográfica se hace mucho más evidente la concentración por regiones en comparación con 2006¹⁶. En 2009, 57 pacientes (42,4% del total) pertenecían a 6 hospitales de la comunidad de Madrid (con un 13,59% de la población del país), 46 (29,1% del total) están incluidos en 6 hospitales de Cataluña (15,95% de la población), y 12 (7,6% del total) están registrados en un hospital de Asturias (2,34% de la población). El 20,9% restante de pacientes se distribuye en 11 hospitales de 8 comunidades incluidas en el registro (Andalucía, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, País Vasco,

Extremadura, y Valencia). Destaca Andalucía con un 17,8% de la población nacional y solo el 5,7% de los pacientes registrados. Persisten las ocho comunidades (Aragón, Baleares, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja, Ceuta y Melilla) con una representación global del 16,7% de la población española sin ningún paciente registrado.

Estos datos sugieren o bien que en algunas comunidades no existe la infraestructura necesaria para permitir el desarrollo de un programa de Nutrición Parenteral Domiciliaria, y algunos pacientes que la requieren dependen de hospitales de comunidades limítrofes, como Madrid, Cataluña o Asturias y/o que muchos pacientes que reciben esta modalidad terapéutica no son declarados. En nuestro país no existe legislación sobre la NPD, esto impide tener una información real acerca del número de pacientes tratados ya que cualquier hospital o centro de asistencia primaria puede incluir pacientes en un programa de NPD sin tener la obligación de declararlos²⁴.

En el periodo 2007-2009 se ha producido un progresivo descenso en los pacientes menores de 14 años respecto a 2006¹⁶, siendo en 2009 un 30,8% menos que en 2006. Esto supone una inflexión en el crecimiento de este grupo de población pediátrica observado desde la creación del registro.

Se observa un lento aumento de la edad media de los pacientes mayores de 14 años, durante este periodo. Este dato reflejaría el aumento de edad de esta población junto con la incorporación de pacientes de mayor edad.

Analizando los 3 años conjuntamente el principal diagnóstico que motivó la NPD fue la neoplasia en tratamiento paliativo con un 18,2% del total, seguido de la enteritis rídica (14,1%), las alteraciones de la motilidad intestinal (13,4%), la isquemia mesentérica y el intestino corto traumático (9,9% cada una de ellas). Los cambios más importantes respecto a 2006 son un incremento del 4,5% en la enteritis rídica y sobre todo el gran aumento de pacientes paliativos en 2009 (21,5%) después de un retroceso en 2007 (16,5%) y 2008 (16,1%) respecto a 2006 (19,4%).

Este último dato quizás refleja la experiencia acumulada por los equipos de soporte nutricional y oncología en la atención de pacientes paliativos ocluidos con carcinomatosis peritoneal. En estos pacientes, la nutrición parenteral domiciliaria debe individualizarse haciendo un balance en términos de supervivencia, calidad de vida y costes asociados no sólo económicos sino también de aumento de cargas familiares. Algunos estudios internacionales^{25,26} demuestran, la gran diferencia en supervivencia en pacientes oncológicos ocluidos en régimen de NPD en función de su estado funcional medido por el índice de Karnofsky (IK)²⁷. Mientras que la media en pacientes con IK superior a 50, es de 6 meses, solo alcanza los 3 meses en aquellos con un IK inferior. Otros autores²⁸, sin embargo, obtienen una supervivencia media muy inferior en pacientes con carcinomatosis peritoneal y NPD (45 días versus

28 según si el IK es superior o inferior a 40). Por ello la Guía de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) recomienda considerar el IK, la ausencia de metástasis hepáticas y pulmonares y la expectativa de vida²⁹ como criterios de indicación de NPD en pacientes oncológicos.

Asimismo se han descrito mayores tasas de complicaciones asociadas a la NP en pacientes oncológicos comparados con aquellos con patologías benignas²⁶.

En conjunto el porcentaje de pacientes oncológicos en 2009, sumando los paliativos y aquellos en fase de tratamiento activo, es del 26,6%. Los últimos registros internacionales muestran valores distintos a los nuestros ya que en Italia²⁰ los pacientes paliativos suponen más del 50% del total, mientras que en Inglaterra²¹, Dinamarca¹⁹ y Canad²², el diagnóstico principal es la enfermedad de Crohn con un tercio de pacientes aproximadamente. Mientras que en Dinamarca el 26% de los pacientes con NPD son oncológicos, en Inglaterra y Canadá sólo un 7% de pacientes tienen este diagnóstico.

La indicación más frecuente de la NPD en el trienio fue el síndrome de intestino corto tanto para población adulta como pediátrica, igual que en años anteriores^{15,16} y en otros registros internacionales^{19,21,22,30}. Destaca respecto a 2006 el aumento del porcentaje de síndromes de intestino corto, malabsorción y obstrucción intestinal con disminución de las fístulas.

Aumentan progresivamente los pacientes con NPD como único aporte nutricional, a la vez que disminuyen los que ingieren alimentación oral complementaria lo que es compatible con el mayor porcentaje de pacientes ocluidos registrados.

La duración media de la NPD en 2007 fue similar a la de 2006¹⁶, observándose un gran aumento de la misma en 2008, y un leve descenso en 2009, secundario al envejecimiento de la cohorte. También se observan diferencias respecto al motivo de finalización de la NPD, siendo hasta 2008 el número de pacientes fallecidos el doble de los que recuperaban la alimentación oral exclusiva. En 2009 se invierten las cifras y los pacientes que pasan a dieta oral (12,0%) superan a los fallecidos (9,5%). Este dato supone un claro punto de inflexión de la tendencia creciente iniciada en 2006¹⁶ con un porcentaje de mortalidad del 15,5%, (17,3 en 2007 y 15,4 en 2008) y se sitúa por debajo de los valores de Inglaterra²¹ (14%), y Estados Unidos³¹ (19%). Estas cifras podrían reflejar la mayor o menor proporción de pacientes oncológicos en los distintos registros, con una menor esperanza de vida que los afectos de patologías benignas. Contrasta, sin embargo, el incremento de pacientes paliativos en 2009 con la reducida tasa de mortalidad del conjunto en este año.

Se mantiene una baja tasa de registro del tipo de acceso venoso (52,9% del total de pacientes en 2007, 32,4% en 2008 y 32,7% en 2009) frente al 54% de 2006¹⁶. A pesar que el catéter más utilizado es el tunelizado (60% del total en 2009), se ha producido, un repunte importante del número de pacientes con reser-

vorio implantado en 2009 (36,3% del total) comparado con el 27% de 2007, y una reducción drástica del uso de otro tipo de catéteres, habitualmente catéteres centrales de corta duración no tunelizados o de inserción periférica, (3,6% en 2009, frente al 23% de 2006) que nos sitúa en valores de otros registros nacionales e internacionales con porcentajes inferiores al 10%. Este cambio importante en el tipo de catéter utilizado estaría en línea con la experiencia acumulada de los equipos de soporte nutricional y la necesidad de una vía cómoda a largo plazo, y el uso de los reservorios implantados para tratamientos previos con quimioterapia en los pacientes oncológicos. En otras series con menos pacientes oncológicos²², se utilizan más catéteres centrales de inserción periférica (16,9%) y menos reservorios (14,8%).

Las complicaciones más frecuentes de la NPD son las infecciosas y las mecánicas que en muchas ocasiones requieren ingreso hospitalario³². Durante los años 2007 a 2009 la tasa de complicaciones infecciosas relacionadas con el catéter fue de 0,92, 0,5 y 0,67 por mil días de NPD respectivamente (equivalente a 0,26, 0,15 y 0,20 infecciones/paciente y año). Los dos últimos años hemos registrado las tasas más bajas desde la creación del registro. A pesar de que estos valores en algunos casos superan las 0,66 infecciones/10³ días de una amplia serie estadounidense³¹, son inferiores a las 1,02 y 2,0 infecciones/10³ días, de dos series recientemente publicadas de pacientes con NPD en Alemania³³ e Italia³⁴ y a los 0,35 episodios de sepsis por paciente y año de una serie en Reino Unido³⁵. Una correcta educación de los pacientes por parte de personal de enfermería experto en el cuidado de catéteres y manejo de la nutrición parenteral, junto con documentación escrita sobre los procedimientos de colocación y retirada de la bolsa y la monitorización frecuente de los pacientes preferentemente en su domicilio son herramientas vitales para prevenir la infección asociada al catéter. En este sentido las pautas de actuación indicadas en la Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria³⁶, ayudarán a la toma de decisiones en todo el proceso de instauración de una NPD para asegurar una buena calidad del tratamiento y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas.

El mismo comportamiento han presentado las complicaciones metabólicas con 0,09 episodios por paciente y año en 2007 y 0,04 en 2008 y 2009, frente a 0,067 en 2006¹⁶ y en las mecánicas 0,08 episodios por paciente y año en 2007, 0,01 en 2008 y 0,03 en 2009, en comparación con los 0,05 de 2006. Cabe destacar que en 2008 y 2009 se produjo un descenso inexplicable en el registro de todo tipo de complicaciones relacionadas con la NPD, siendo los datos de 2007 más comparables con nuestros registros de años anteriores o con datos de series amplias³⁷ con tasas de complicaciones mecánicas y metabólicas de 0,07 y 0,44 episodios paciente/año respectivamente. Desafortunadamente todos estos datos se introducen voluntariamente y por tanto se podría sospechar que no se han registrado todas las complicaciones que presentan nuestros pacientes.

El principal suministrador de las bolsas de nutrición parenteral y el material fungible necesario para su administración es el hospital de referencia, que asume todos los pacientes pediátricos, mientras que un porcentaje creciente de los adultos (18% en 2007, 22% en 2008 y 25% en 2009), recibe en su domicilio fórmulas preparadas "a la carta" por una empresa del sector que dispone de servicio de catering, según prescripción del facultativo responsable.

Respecto a 2006¹⁶ ha disminuido sustancialmente el porcentaje de pacientes adultos con actividad muy limitada o encamados (del 12% en 2006 al 6% en 2007, 7% en 2008 y 9% en 2009) y de aquellos que requerían ayuda total para la administración de la NPT (6% en 2006 y 3% en 2007, 2008 y 2009). Los pacientes dependientes totales son principalmente los oncológicos en fase paliativa terminal. Es importante valorar el impacto de la NPD sobre la calidad de vida de los mismos. En Estados Unidos el uso de NPD en este tipo de pacientes ha declinado en los últimos años debido a la percepción entre los médicos responsables de la mayor tasa de complicaciones³¹, en cambio en Italia el grupo de pacientes oncológicos terminales representan el mayor porcentaje del total de pacientes con NPD³⁸.

Después de 3 años prácticamente sin variación, se observa un descenso en el porcentaje de pacientes considerados por sus médicos candidatos para trasplante intestinal (26% en 2007, 29% en 2008 y 23% en 2009) frente al 27% en 2006¹⁶. A pesar de los mejores resultados a medio-largo plazo de este tipo de trasplante sólo pacientes con determinadas patologías y edades pueden beneficiarse de esta técnica. El aumento de pacientes paliativos en el registro de 2009 podría explicar la disminución de candidatos al mismo. A pesar de ello nuestras cifras de candidatos a trasplante son superiores al rango europeo (15,7% para pacientes adultos y 34,3% para pediátricos)³⁹.

Agradecimientos

Queremos agradecer la colaboración de todos los miembros del grupo NADYA- SENPE que con su dedicación ayudan a mantener vivo el registro de pacientes con nutrición artificial ambulatoria, e instamos a todos los profesionales que controlan pacientes con nutrición enteral o parenteral domiciliaria que los incluyan en el registro de cara a conocer la realidad de la nutrición artificial domiciliaria en nuestro país. Por supuesto también queremos destacar y agradecer la labor de B.Braun S.A. en el mantenimiento del registro.

Referencias

1. Marshall JK, Gadowsky SL, Childs A, Armstrong D. Economic analysis of home vs hospital-based parenteral nutrition in Ontario, Canada. *JPEN* 2005; 29: 266-9.
2. Van Gossum A, Vahedi K, Abdel Malik, Staun M, Pertkiewicz M, Shaffer J, Hebuterne X, Beau P, Guedon C, Schmit A, Tje-

- Ilesen L, Messing B, Forbes A, ESPEN-HAN working group. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: Results of a European multicentre survey. *Clin Nutr* 2001; 20: 205-210.
3. Cuerda C, Camblor M, Bretón I, García Peris P. Seguimiento a largo plazo de la nutrición parenteral domiciliaria en un hospital general: complicaciones y calidad de vida. *Nutr Hosp* 2002; 17: 15-21
 4. Llop J, Juvany R, Tubau M, Virgili N, Pita A, Jodar R. Calidad del programa de nutrición parenteral a domicilio: 14 años de experiencia en un hospital general universitario. *Nutr Hosp* 2000; 15: 64-70.
 5. Moreno JM, Cuerda C, Planas M, Gómez Candela C, León-Sanz M, de Cos A, Pedrón C. Trends in adult home parenteral nutrition in Spain. 1992-2003. *Nutr Hosp* 2006; 21: 617-621.
 6. Howard L. A global perspective of home parenteral and enteral nutrition. *Nutrition* 2000; 16: 625-628.
 7. De Cos AI, Gómez Candela C y grupo NADYA. Nutrición artificial domiciliaria y ambulatoria (NADYA). Nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 1995; 10 (5): 252-7.
 8. Gomez Candela C, Cos Blanco AI y grupo NADYA. Nutrición Artificial Domiciliaria. Informe anual 1994. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1997; 12: 20-27.
 9. Gómez Candela C, Cos Blanco AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Celador A y grupo NADYA. Nutrición artificial Domiciliaria. Informe anual 1995. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1998; 13: 144-152.
 10. Gómez Candela C, Cos Blanco AI, Iglesias C, Carbonell MD, Camarero E, Carrera JA y grupo NADYA. Informe anual 1996. Grupo NADYA-SENPE. *Nutr Hosp* 1999; 14: 145-152.
 11. Planas M, Castellà M, León M, Pita AM, García Peris P, y grupo NADYA. Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD): registro NADYA. Año 2000. *Nutr Hosp* 2003; 18: 29-33.
 12. Planas M, Castellà M, Moreno JM, Pita AM, Pedrón C, Gómez Candela C y grupo NADYA. Registro Nacional de la Nutrición Parenteral Domiciliaria en el año 2001. *Nutr Hosp* 2004; 19: 139-143.
 13. Moreno JM, Planas M, Lecha M, Virgili N, Gómez Enterría P, Ordoñez J y grupo NADYA. Registro Nacional de la nutrición parenteral domiciliaria en el año 2002. *Nutr Hosp* 2005; 20: 249-254.
 14. Moreno JM, Planas M, De Cos AI y cols. . Registro Nacional de la Nutrición Parenteral Domiciliaria del año 2003. *Nutr Hosp* 2006; 21 (2): 127-131.
 15. Cuerda C, Paron L, Planas M, Gómez Candela C y cols. Registro de la nutrición parenteral domiciliaria en España de los años 2004 y 2005 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2007; 22 (3): 307-312.
 16. C Puiggròs, ML Chicharro, C Gómez-Candela, N Virgili, C Cuerda, P Gómez-Enterría et al. Registro de la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en España del año 2006 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 2008; 23 (1): 6-11.
 17. INE, Instituto Nacional de Estadística. Revisión del Padrón municipal. Población por sexo, comunidades y provincias y edad (hasta 85 y más).
 18. Bakker H, Bozzetti F, Staun M, Leon-Sanz M, Hebuterne X, Pertkiewicz M et al. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home artificial Nutrition working Group. *Clin Nutr* 1999; 18 (3): 135-140.
 19. Ugur A, Marashdeh BH, Gottschalck I, Brobeck Mortenson P, Staun M, Bekker Jeppesen P. Home parenteral nutrition in Denmark in the period from 1996 to 2001. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41 (4): 401-407.
 20. Pironi L, Canduso M, Biondo A, et al. Italian Society for Parenteral and Enteral Nutrition Executive Comité. Prevalence of home artificial nutrition in Italy in 2005: a survey by the Italian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (SINPE). *Clin Nutr* 2007; 26 (1): 123-132.
 21. Jones B, Holden C, Stratton R, Miccklewright A, Dalzell M. Annual Bans Report 2007. Artificial Nutrition Support in the UK 2000-2006. A Report by the BANS, a committee of BAPEN. www.bapen.org.uk
 22. Raman M, Gramlich L, Whittaker S, Allard JP. Canadian home total parenteral nutrition registry: Preliminary data on the patient population. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 643-648.
 23. Howard L, Ament M, Fleming CR, Shike M, Steiger E. Current use and clinical out vomi of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology* 1995; 109: 355-65.
 24. Moreno JM, Shaffer J, Staun M, Hebuterne X, Bozzetti F, Pertkiewicz M, et al. Survey on legislation and funding of home artificial nutrition in different European countries. *Clin Nutr* 2001; 20 (2): 117-123.
 25. Chermesh I, Mashiach T, Amit A, Haim N, Papier I, Efergan R, Lachter J, Elkiakim R. Home Parenteral nutrition for incurable patients with cancer with gastrointestinal obstruction: do the benefits outweigh the risks. *Med Oncol* 2010; 27 (en prensa).
 26. Soo I, Gramlich L. Use of parenteral nutrition in patients with advanced cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 102-6.
 27. Karnofsky Da, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948; 1: 634-6456.
 28. Santarpia L, Alfonsi L, Pasanini F, De Caprio C, Scalfi L, Contaldo F. Predictive factors of survival in patients with peritoneal carcinomatosis on home parenteral nutrition. *Nutrition* 2006; 22 (4): 355-360.
 29. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-489.
 30. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Revillon Y, Jan D et al. Long term outcome of children receiving home parenteral nutrition a 20 years single center experience in 302 patients. *Journal of Paediatric Gastroenterol and Nutr* 2007; 44: 347-353.
 31. Ireton-Jones C, DeLegge M. Home parenteral nutrition registry: a five-year retrospective evaluation of outcomes of patients receiving home parenteral nutrition support. *Nutrition* 2005; 21: 156-160.
 32. Cowl CT, Weinstock JV, Al-Jurf A, Ephgrave K, Murray JA, Dillon K. Complications and cost associated with parenteral nutrition delivered to hospitalized patients through either a subclavian or peripherally-inserted central catheter. *Clin Nutr* 2000; 19: 237-243.
 33. Crispin A, Thul P, Arnold D, Schild S, Weimann A. Central venous catheter complications during home parenteral nutrition: a prospective pilot study of 481 patients with more than 30.000 catheter days. *Onkologie*. 2008; 31: 605-9.
 34. Santarpia L, Alfonsi L, Tiseo D, Creti R, Baldassarri L, Pasanisi F, Contaldo F. Central venous catheter infections and antibiotic therapy during long-term home parenteral nutrition: an 11-year follow-up study. *JPEN* 2010; 34: 254-62.
 35. Green CJ, Mountford V, Hamilton H, Kettlewell MG, Travis SP A 15 years audit. Of home parenteral nutrition provision at the John Radcliffe Hospital, Oxford. *QJM* 2008; 101: 365-369.
 36. Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social.
 37. Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer H. Home Parenteral Nutrition: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997; 1: 1-59.
 38. Violante G, Alfonso L, Santarpia L, Cillis MC, Negro G, De Caprio C et al. Adult home parenteral nutrition: a clinical evaluation after a3-year experience in a Southern European centre. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60: 58-61.
 39. Pironi L, Hebuterne X, Van Gossom A, Messing B, Lyszkowska M, Colomb V et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (7): 1644-6.

Original

A mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects. A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial

J. Mañé^{1,2*}, E. Pedrosa^{1,2*}, V. Lorén^{1,2}, M. A. Gassull^{1,2}, J. Espadaler³, J. Cuñé³, S. Audivert³, M. A. Bonachera³ and E. Cabré^{1,2,4}

¹Institute for Research in Health Sciences "Germans Trias i Pujol". Badalona. Catalonia. Spain. ²Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona. Spain. ³AB-Biotics. Cerdanyola del Vallès. Catalonia. Spain. ⁴Department of Gastroenterology. Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Badalona. Catalonia. Spain.

*Contributed equally to the work.

Abstract

Background & aim: Immunosenescence can increase morbi-mortality. Lactic acid producing bacteria may improve immunity and reduce morbidity and mortality in the elderly. We aimed to investigate the effects of a mixture of two new probiotic strains of *Lactobacillus plantarum* —CECT 7315 and 7316— on systemic immunity in elderly.

Methods: 50 institutionalized elderly subjects were randomized, in a double-blind fashion, to receive for 12 weeks 1) $5 \cdot 10^8$ cfu/day of *L. plantarum* CECT7315/7316 ("low probiotic dose") (n = 13), 2) $5 \cdot 10^9$ cfu/day of the probiotic mixture ("high probiotic dose") (n = 19), or 3) placebo (n = 15). Leukocyte subpopulations, and cytokine levels (IL-1, IL-10, TGF- β 1) were measured in venous blood at baseline, end of treatment (week 12), and end of follow-up (week 24). Infection and survival rates were recorded.

Results: After treatment, high probiotic dose resulted in significant increases in the percentages of activated potentially T-suppressor (CD8+CD25+) and NK (CD56+CD16+) cells, while low probiotic dose increased activated T-helper lymphocytes (CD4+CD25+), B lymphocytes (CD19+), and antigen presenting cells (HLA-DR+). Also, plasma TGF- β 1 concentration significantly decreased after treatment with both probiotic doses. Most of these changes remained 12 weeks after probiotic discontinuation. Incidence of infections during treatment showed a significant trend to be lower in the high probiotic dose group. In addition, there was a significant trend for mor-

UNA MEZCLA DE *LACTOBACILLUS PLANTARUM* CECT 7315 Y CECT 7316 MEJORA LA INMUNIDAD SISTÉMICA EN ANCIANOS. UN ENSAYO ALEATORIO PILOTO, DE DOSIS-RESPUESTA, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO

Resumen

Introducción y objetivos: La inmunosenescencia puede aumentar la morbi-mortalidad. Las bacterias productoras de ácido láctico pueden mejorar la inmunidad y disminuir la morbilidad y mortalidad en los ancianos. Nuestro objetivo fue investigar los efectos de una mezcla de dos nuevas cepas probióticas de *Lactobacillus plantarum* —CECT 7315 y 7316— sobre la inmunidad sistémica en ancianos.

Métodos: 50 ancianos institucionalizados se aleatorizaron, en un diseño a doble-ciego, para recibir durante 12 semanas 1) $5 \cdot 10^8$ ufc/día de *L. plantarum* CECT7315/ 7316 ("dosis baja de probiótico") (n = 13), 2) $5 \cdot 10^9$ ufc/día de la mezcla probiótica ("dosis alta de probiótico") (n = 19), o 3) placebo (n = 15). Se determinaron las subpoblaciones leucocitarias y los niveles de citocinas (IL-1, IL-10, TGF- β 1) en sangre venosa periférica basalmente, al final del tratamiento (sem. 12) y al final del seguimiento (sem. 24). Se registró la tasa de infecciones y la mortalidad.

Resultados: Tras el tratamiento, la dosis alta de probiótico indujo aumentos significativos en los porcentajes de células potencialmente T-supresoras (CD8+CD25+) y NK (CD56+CD16+) activadas, en tanto que la dosis baja aumentó los linfocitos T-colaboradores activados (CD4+CD25+), los linfocitos B (CD19+), y las células presentadoras de antígeno (HLA-DR+). Asimismo, la concentración plasmática de TGF- β 1 disminuyó tras el tratamiento con ambas dosis de probiótico. La mayor parte de estos cambios se mantuvieron 12 semanas después de suspender el tratamiento. La incidencia de infecciones durante el tratamiento mostró una tendencia significativa a ser menor con la dosis alta de probiótico, mientras que se observó una tendencia significativa a que la mortalidad

Correspondence: Eduard Cabré.
Department of Gastroenterology.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Carretera del Canyet, s/n.
08916 Badalona. Spain.
E-mail: ecabre.germanstrias@gencat.cat

Recibido: 1-XI-2010.
Aceptado: 5-XI-2010.

tality to be greater in the placebo group vs. both probiotic groups.

Conclusions: Depending on the dose, *L. plantarum* CECT7315/7316 have different immune-enhancing effects in elderly subjects. These effects might result in a better clinical outcome.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:228-235)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5112

Key words: *Immune cells. Cytokines. Aging. Probiotics. Lactobacillus plantarum.*

fuera mayor el grupo placebo vs. ambos grupos tratados con probiótico.

Conclusiones: Dependiendo de la dosis, *L. plantarum* CECT7315/7316 tiene distintos efectos inmunoestimulantes en ancianos. Dichos efectos podrían contribuir a una mejor evolución clínica.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:228-235)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5112

Palabras clave: *Inmunocitos. Citokinas. Envejecimiento. Probióticos. Lactobacillus plantarum.*

Introduction

Some lactic acid bacteria strains are defined as probiotic as far as they are able to confer a variety of physiologic benefits to the host.¹ Dietary supplementation with certain *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* strains has been proven to be useful in the management of several gastrointestinal disorders such as acute infectious and antibiotic associated diarrhea in children^{2,3} and adults,⁴ ulcerative colitis,⁵⁻⁹ pouchitis,^{10,11} and irritable bowel syndrome.^{12,13} Also, they have been reported to be useful in protecting children from allergic illnesses,^{14,15} and in the prevention of bacterial, fungal or viral infections.^{16,17}

Human studies have revealed that probiotic bacteria can have an influence on the host's immune system. Some components of the immune response, including phagocytosis, natural killer (NK) cell activity and mucosal IgA production (especially in children), can be improved by some probiotic bacteria.^{18,19} Other components, including lymphocyte proliferation, the production of cytokines and antibodies other than IgA appear less sensitive to probiotics.^{18,19}

It is well characterized that aging involves an involution and decreases the capacity to mediate effective immune responses to vaccination and invading pathogens.^{20,21} Immunosenescence has been associated to a decrease of mature T cell numbers, changes of NK and dendritic cell proportions, and loss of diversity of B cells in the blood of the elderly.^{20,22} Moreover, aging causes a decline in cell-mediated cytotoxic and phagocytic responses, and increases circulating levels of proinflammatory cytokines.²⁰ Clinically, these changes potentially increase morbidity and mortality in elderly individuals through an increased rate of infections, malignancy, and autoimmunity-related disorders.²¹

Intervention trials in elderly subjects have shown that oral supplementation with *Bifidobacterium lactis* HN019 significantly increases the proportion of total, helper (CD4+) and activated (CD25+) lymphocytes in peripheral blood.²³ In addition, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 enhanced the *ex vivo* phagocytic capacity of polymorphonuclear leukocytes, as well as the tumoricidal activity of NK cells in these individuals.²⁴ Furthermore, it has been shown that elderly people receiv-

ing fermented milk with *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce the duration of upper respiratory tract infections.^{25,26} Therefore, functional foods containing probiotics might have a particular applicability in elderly population.

The present study primarily aimed to investigate the effects on systemic immunity of a mixture of two new probiotic strains of *Lactobacillus plantarum* —CECT 7315 and CECT 7316— at two different dosages, in institutionalized elderly subjects by means of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Clinical outcomes including infection and survival rates were also recorded.

Subjects and methods

Probiotic strains

Two new strains of *L. plantarum* showing probiotic properties²⁷ (CARINSA, Barcelona, Spain) were used in this trial. They were originally isolated from the feces of an infant, and identified in the Spanish Collection of Type Cultures (CECT) as CECT 7315 and CECT 7316. Both strains showed a high survival rate both in acidic conditions and in presence of bile acids *in vitro*.²⁷ Also, they showed a high capacity of adherence to pig intestinal cells in culture, doubling those of *L. reuteri* and *L. rhamnosus* GG, and their pathogen antagonism is quite similar to that of *L. rhamnosus* GG²⁷. For the purposes of the present trial both strains were mixed at a 1:1 ratio.

Subjects and trial design

This trial was conducted, in winter 2006 and spring 2007, in subjects older than 65, institutionalized in two geriatric centers in the metropolitan area of Barcelona, Spain: "Llars Mundet" (Barcelona, Spain) and "Centre Assistencial Dr. Emili Mira" (Sta. Coloma de Gramenet, Spain). Exclusion criteria were 1) suffering from any acute illness during the previous month, 2) having a neoplastic disease, 3) a life expectancy lower than 6 months, 4) documented intolerance to milk or dairy

products, 5) swallowing disturbances, and 6) use of antibiotics, probiotics, nutritional supplements and/or functional foods in the previous month.

Subjects were randomized to receive, in a double-blind fashion, either 1) $5 \cdot 10^8$ cfu/day of the *L. plantarum* CECT7315/7316 mixture in 20 g of powdered skimmed milk ("low probiotic dose"), 2) $5 \cdot 10^9$ cfu/day of the probiotic mixture in the same vehicle ("high probiotic dose"), or 3) vehicle alone (placebo). Randomization was performed in separate lists for each participating center. Both probiotic preparations and placebo were presented in identical vacuum sealed sachets, and administered as single daily dose, diluted in 200 mL of water or other cold drink, for 12 weeks. Subjects were then followed for a period of 12 additional weeks (follow-up period).

Medical visits were performed at baseline, and every 4 weeks until the end of the follow-up period (week 24). Clinical anamnesis (with particular reference to infections) and physical examination were carried out at every visit. Infection was defined as either 1) a febrile episode with a definite clinical focus and/or microbiologically confirmed etiology, or 2) a febrile episode without clinical focus or positive culture, but requiring empirical antibiotic therapy.

The body mass index (BMI), and the Barthel index to assess the functional capacity for daily living activities,²⁸ were measured at baseline, and weeks 12 (end of the treatment period) and 24 (end of follow-up). Also, fasting venous blood samples were obtained at these time points for routine laboratory analysis, and immunological parameters evaluation (see below).

Blood immunological parameters

The effect of the probiotic mixture on blood immunological parameters was the primary end point of this trial. As mentioned, they were measured at baseline, at the end of the treatment period (week 12), and at the end of the follow-up period (week 24).

Assessment of blood leukocyte subpopulations

Leukocytes were obtained from heparinized whole blood samples by means of Lymphoprep™ (Axis-Shield, Oslo, Norway) gradient centrifugation. After being washed in cool PBS, freshly isolated leukocytes were incubated for 15 min. in darkness with fluorochrome-conjugated mouse antibodies in two separate tubes. In the first one, different subsets of T cells, active or not, were labeled with anti-CD3-PECy5, anti-CD4-FITC, anti-CD8-APC and anti-CD25-PE (BD Biosciences, San José, CA, USA). In the second tube, total T cells, NK cells, B cells and antigen-presenting cells were stained by anti-CD3-FITC, anti-CD56/16-PE, anti-CD19-APC, and anti-HLA-DR-PECy5 (BD Biosciences, San José, CA, USA), respectively. Pheno-

typic assessment was performed by flow cytometry using a FACScalibur cytometer (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA).

Plasma cytokine measurements

Plasma concentrations of IL-1 and IL-10 were measured by BDTM Cytometric Beat Array Human Soluble Proteins Flex Set assays (BD Biosciences, San Diego, USA) according to the manufacturer's protocols. The beat analyses were resolved in FL3 and FL4 channels of the BD FACScalibur flow cytometer (BD Biosciences, San José, CA, USA). Analyses of sample data were performed using FCAP Array™ software (BD Biosciences, San José, CA, USA).

Plasma concentrations of TGF- β 1 were evaluated using a commercially available ELISA kit (Deltaclon, Madrid, Spain) following the manufacturer's instructions. Plasma samples were acidified with HCl 1 M, and diluted to 1:50 prior to analysis. All measurements were performed in duplicated.

Ethical considerations

All subjects gave their informed consent to participate in the study before randomization. The trial was performed under the norms of the Helsinki's Declaration, and was approved by the Ethical Committees of the Institute for Research in Biomedical Sciences Germans Trias i Pujol, and the participating centers.

Statistical analysis

Data are expressed as median plus interquartile range (IQR) for quantitative parameters, and as frequencies for qualitative variables.

Comparisons of quantitative variables among groups were performed by means of the Kruskal-Wallis non-parametric test (with post-hoc Mann-Whitney U test). Quantitative variables among groups were compared with the Chi² test. Changes in quantitative variables within groups were assessed by means of the Wilcoxon rank-sum test for repeated measures. All statistical analyses were performed using the SPSS 12.0 package for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). P-values below 0.05 were considered as significant.

Results

A total of 60 individuals were assessed for eligibility and randomized ($n = 20$ for each therapeutic group). Unfortunately, however, 10 subjects withdrew their consent within the first 72 hours after randomization. Thus, 50 subjects were finally included in the study (fig 1).²⁹ There were no differences among the therapeutic

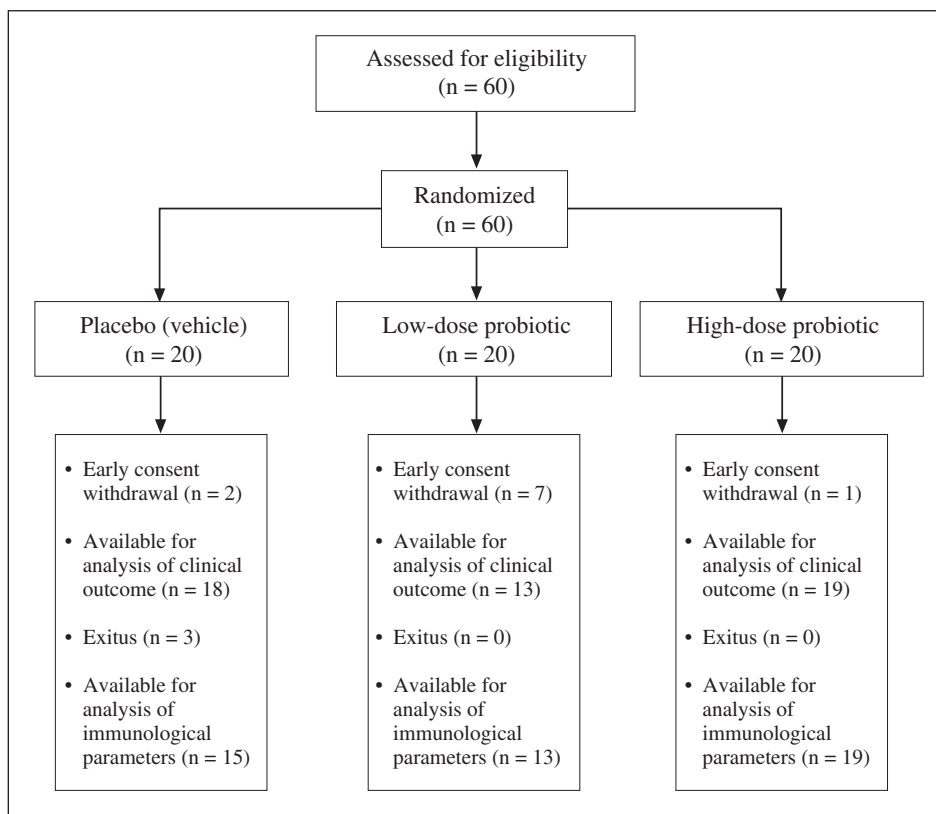


Fig. 1.—Subject progress in the trial.

groups at baseline, regarding demographics, BMI, Barthel index, and routine laboratory parameters (table I). No adverse events attributable to the trial supplements were recorded.

Immunological parameters

Immunological parameters—the main end-point of the study—could be only assessed in those individuals surviving the treatment period (15 in the placebo group, 13 in the low-dose probiotic group, and 19 in the high-dose probiotic group) (fig. 1).

Blood leukocyte subpopulations

Baseline percent values of the different cell phenotypes were similar among the three therapeutic groups (table II). *L. plantarum* CECT 7315/7316 induced different changes in blood leukocyte subpopulations depending on the dose of probiotic administered. At the end of the treatment (week 12) high dose resulted in significant increases in the percentages of activated potentially T-suppressor (CD8+CD25+) and NK (CD56+CD16+) cells, while low dose induced increases in activated T-helper lymphocytes (CD4+CD25+), B lymphocytes (CD19+), and antigen presenting cells (HLA-DR+) (table II). Of note, most of these changes remained at the end of the follow-up

period (week 24), 12 weeks after probiotic treatment cessation (table II).

Plasma cytokine concentrations

Plasma concentrations of both IL-1 and IL-10 were undetectable at every time point in all therapeutic groups. Plasma TGF- β 1 levels were similar at baseline among the three groups. A significant decrease in TGF- β 1 concentration was observed after treatment with both probiotic doses, and at the end of follow-up period, while no change was observed in the placebo group (fig. 2).

Clinical outcomes

Seven subjects of the placebo group developed infections: 4 of them during the 12-week therapeutic period (3 fatal cases of pneumonia, one case of urinary tract infection), and 3 during the follow-up period (acute bronchitis in 2 cases, urinary tract infection in one case). Five individuals of the group treated with low probiotic suffered from infections: 3 during the treatment period (pneumonia in 2 cases, acute bronchitis in one) and 2 during the follow-up (acute bronchitis, middle otitis). Three subjects in the high probiotic dose suffered from infections during the follow-up (acute bronchitis in 2, urinary tract infection in one). The

Table I
Baseline characteristics of the three therapeutic groups

	Placebo (n = 18)	Low-dose probiotic (n = 13)	High-dose probiotic (n = 19)	p [#]
Age (years)*	69 (66-82)	70 (67-83)	71 (65-84)	NS
Male gender (n)	10	6	10	NS
BMI (Kg/m ²)*	26.9 (25.8-28.9)	24.4 (23.0-27.8)	25.7 (24.2-29.0)	NS
Barthel index (I/MD/PD/SD/FD) [†]	1/13/3/1/0	3/9/1/0/0	0/16/1/1/1	NS
s-Albumin (g/L)*	37 (36-39)	38 (35-39)	38 (34-39)	NS
s-Glucose (mg/dL)*	105.3 (95.3-117.0)	100.9 (97.2-115.1)	107.0 (99.3-125.0)	NS
s-Total Cholesterol (mg/dL)*	206.1 (199.0-236.1)	211.1 (203.1-243.3)	205.0 (202.3-250.0)	NS
s-Triglycerides (mg/dL)*	128.6 (123.1-178.9)	140.7 (125.3-188.1)	134.8 (130.2-200.3)	NS
s-Creatinine (mg/dL)*	0.92 (0.80-1.30)	0.95 (0.91-1.17)	0.91 (0.78-1.35)	NS
s-AST (IU/L)*	27 (26-32)	30 (25-37)	28 (26-39)	NS
s-ALT (IU/L)*	32 (28-41)	31 (29-39)	30 (26-40)	NS
s-Alk. Phosphatase (IU/L)*	113 (97-129)	100 (86-128)	101 (95-154)	NS
s-GGT (IU/L)*	29 (26-46)	34 (25-50)	32 (26-64)	NS
s-Total Bilirubin (mg/dL)*	0.67 (0.45-1.10)	0.55 (0.60-0.99)	0.50 (0.40-1.23)	NS
Hemoglobin (g/dL)*	13.3 (12.5-15.1)	14.1 (12.0-14.9)	13.6 (11.9-15.7)	NS
Leukocytes (x10 ⁹ /L)*	8.21 (7.65-9.93)	7.95 (6.45-10.1)	8.11 (7.50-9.89)	NS
Platelets (x10 ⁹ /L)*	222 (201-340)	205 (199-400)	216 (202-417)	NS

*Kruskal-Wallis test.

[†]median (IQR).

[#]Independent/Mildly dependent/Partly dependent/Severely dependent/Fully dependent.

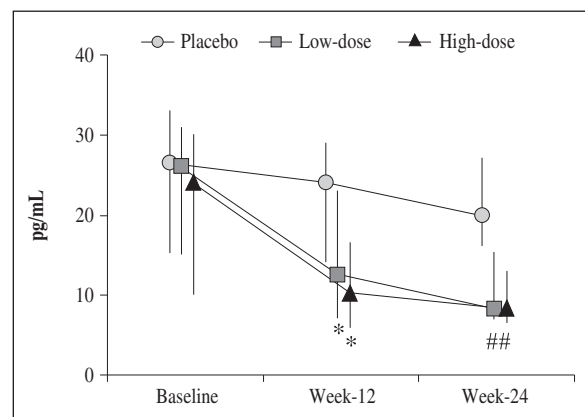


Fig. 2.—Time-course of TGF-β1 concentration in the three groups. *p < 0.05 vs. baseline; [#]p < 0.01 vs. baseline (Wilcoxon rank-sum test).

infection rate during the treatment period showed a significant trend to be lower in the high probiotic dose group, while there were no differences in the follow-up period (table III).

As mentioned, the 3 cases of pneumonia in the placebo group were the only deaths occurring in the study. Thus, there was a significant trend for mortality to be greater in the placebo group as compared to the probiotic groups (table III). No case of mortality occurred during the follow-up.

No significant change in the BMI, the Barthel index, and the routine laboratory test was observed in the sur-

vivors of the three groups, either during the treatment or the follow-up periods (data not shown).

Discussion

In the last two decades, growing evidence has been produced stressing the role of the intestinal microbiota in the development of both local and systemic immunity.^{30,31} This regulatory activity involves intestinal epithelial cells, macrophages, dendritic cells, and T-lymphocytes. In fact, axenic mice have been shown to possess fewer dendritic cells in the gut-associated lymphoid tissue, smaller amounts of T-cells in the spleen, and decreased activation of CD4+ cells than animals with normal intestinal microbiota.³²⁻³⁴

Only a few of the vast number of *L. plantarum* strains identified to date have well established immunomodulatory properties. *L. plantarum* CECT 7315 and 7316 strains were identified as probiotics as a result of extensive studies on different bacterial strains isolated from 0-5 year-old children mostly fed with vegetables.²⁷ The results of the present study with (institutionalized) healthy elders show that supplementation with the *L. plantarum* CECT 7315/7316 combination is effective in enhancing systemic immunity in humans, resulting in increased numbers of B lymphocytes (CD19+), NK (CD56+CD16+) cells, and antigen presenting cells (HLA-DR+), in addition to enhanced activation (CD25 expression) of CD4+ and CD8+ T-

Table II
Time course of percentage [median (IQR)] of different blood leukocyte phenotypes in the survivors of the three therapeutic groups

%		Baseline ^a	End of treatment (week 12)	End follow-up (week 24)
CD3+	Placebo	67.8 (51.9-73.5)	61.0 (59.6-71.8)	64.3 (56.2-69.0)
	Low-dose probiotic	71.1 (56.5-73.1)	67.7 (56.6-75.6)	64.7 (58.6-73.3)
	High-dose probiotic	66.8 (59.1-75.6)	71.6 (58.0-76.4)	66.5 (59.5-72.1)
CD4+	Placebo	37.7 (32.3-45.0)	34.1 (27.8-43.3)	37.5 (32.6-40.4)
	Low-dose probiotic	37.5 (27.4-46.8)	36.1 (30.1-44.9)	36.1 (30.8-45.2)
	High-dose probiotic	35.9 (24.9-42.8)	30.9 (26.3-38.9)	30.0 (24.9-38.4)
CD4+CD25+	Placebo	13.9 (10.3-22.4)	14.2 (13.3-26.4)	15.3 (12.4-22.3)
	Low-dose probiotic	12.2 (8.9-18.0)	17.0 (11.1-22.2)*	14.3 (10.2-21.9)
	High-dose probiotic	11.6 (10.6-20.2)	15.4 (11.0-21.3)	14.5 (9.8-20.1)
CD8+	Placebo	21.3 (12.2-26.3)	18.5 (12.9-26.2)	21.7 (13.2-28.4)
	Low-dose probiotic	20.6 (13.3-28.4)	19.1 (12.3-30.4)	19.4 (12.9-30.1)
	High-dose probiotic	22.2 (17.7-36.4)	23.4 (21.7-36.9)	23.5 (20.6-37.7)
CD8+CD25+	Placebo	3.3 (1.6-4.8)	3.2 (2.2-4.5)	3.1 (2.5-4.1)
	Low-dose probiotic	3.4 (2.2-4.9)	3.7 (2.6-6.3)	3.9 (2.3-4.9)
	High-dose probiotic	2.9 (2.1-4.9)	3.8 (2.9-6.0)*	3.9 (2.4-6.1)*
CD19+	Placebo	6.3 (6.0-8.3)	6.4 (6.2-10.7)	6.4 (5.9-10.4)
	Low-dose probiotic	5.9 (5.1-8.4)	6.8 (6.2-9.1)*	7.6 (5.4-11.9)*
	High-dose probiotic	6.7 (4.9-7.5)	6.8 (4.8-7.9)	6.7 (4.5-7.8)
CD56+CD16+	Placebo	18.1 (10.3-28.6)	18.4 (14.3-27.1)	18.4 (15.5-26.9)
	Low-dose probiotic	17.2 (11.4-25.5)	19.5 (11.4-27.9)	17.2 (14.4-26.9)
	High-dose probiotic	16.9 (10.4-24.4)	19.8 (10.4-32.8)*	18.0 (12.5-33.5)*
HLA-DR+	Placebo	6.8 (6.3-8.3)	6.1 (5.8-7.4)	7.3 (5.9-8.6)
	Low-dose probiotic	6.5 (6.2-9.3)	7.5 (7.2-9.2)*	7.5 (6.4-9.7)*
	High-dose probiotic	6.3 (5.6-8.1)	6.3 (5.6-7.0)	6.0 (5.0-6.9)

^aNo differences among the three groups were observed at baseline for none of the phenotypes (Kruskal-Wallis test).

*P < 0.05 vs. Baseline (Wilcoxon rank-sum test) †Independent/Mildly dependent/Partly dependent/Severely dependent/Fully dependent.

cells. These results are in agreement with previous studies which have shown that the intake of lactic acid producing bacteria increases the CD4+, CD25+, CD19+ and CD56+ phenotypes in peripheral blood cells from elderly volunteers.^{23,35} Taken together, these findings prove the usefulness of probiotic bacteria to cope with the process of immunosenescence in the elderly.

One of the aims of the study was to assess which of two probiotic dosages had the greatest immune enhancing effects. Unexpectedly, however, we found not quantitative but qualitative differences in the immunological effects between the two evaluated dosages. Supplementation with 5·10⁸ cfu/day of the *L. plantarum* CECT7315/7316 mixture (low dose) was associated with changes in the blood cell subsets suggesting an enhanced immunoregulatory and/or Th2 polarized response (increased CD4+CD25+, CD19+, and HLA-DR+ cells).³⁶⁻³⁸ In contrast, using a daily probiotic dose ten times greater (high dose) resulted in a significant increase of potentially cytotoxic (CD8+CD25+, CD56+CD16+) cell phenotypes³⁹ in peripheral blood.

These findings open the possibility to use different probiotic dosage for different indications. For instance,

one could anticipate that low doses might be useful as adjuvant therapy to vaccinations^{40,41} —as far as they promote acquired humoral immune responses—, while higher doses might be useful to prevent infections¹⁷ —as they promote more immediate and unspecific cellular responses.

The observed decrease in plasma TGF-β1 concentration associated to *L. plantarum* CECT 7315/7316 supplementation, no matter which dose was administered, deserves special comment. TGF-β1 belongs to a superfamily of cytokines which regulate a plethora of developmental processes, and a disruption of their activity has been involved in a variety of human diseases ranging from fibrotic diseases to the progression of many cancers.⁴² Immunological actions of TGF-β1 include inhibition of dendritic cell maturation and NK activity.⁴³ More recently, its fundamental role in the polarization of the Th17 response has been related to highly pro-inflammatory T cell subset and to some autoimmune processes,^{44,45} which could be particularly relevant in the elderly.⁴⁶

All these immunomodulatory actions of *L. plantarum* CECT 7315/7316 might have a positive impact on clinical outcome. Indeed, in spite that the present trial is clearly underpowered to assess clinical end points, a

Table III
Infections and mortality during the treatment and follow-up periods in the three therapeutic groups

	Placebo	Low-dose probiotic	High-dose probiotic	p for trend ^a
Infections during treatment period	4/18	3/13	0/19	0.049
Infections during follow-up period	3/15	2/13	3/19	NS
Mortality during treatment period	3/18	0/13	0/19	0.037
Mortality during follow-up period	0/15	0/13	0/19	NS

^aChi-square test.

positive effect of probiotic supplementation on both infection rate and survival is suggested. Nevertheless, these promising data must be confirmed in larger trials specifically designed to assess clinical outcomes.

Conflict of interest statement

JM, MAG, JE, JC, SA, MAB, and EC share the authorship of the patent involving the probiotic strains used in this trial. JE, JC, SA, and MAB are affiliates of AB-BIOTICS, the company that developed the probiotic strains.

Statement of authorship

JM and EP contributed to the design of the trial, immunological measurements and drafting of manuscript. VL performed the immunological studies. MAG contributed to the design of the trial. JE, SA, and MAB contributed to the design of the trial and provided significant advice on the properties of the probiotic strains used. JC collected clinical data and performed the statistical analysis. EC contributed to the design of the study, collection of data, statistical analysis and drafting of the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Acknowledgements

The authors are in debt with Dr. Margarita Méndez-Sánchez (from “Llars Mundet”, Barcelona, Spain), and Dr. Montserrat Pérez-Carre (from “Center Assistencial Dr. Emili Mira”, Sta. Coloma de Gramenet, Spain).

This study was funded by CARINSA, ACC10 (Catalan Government) and PROFIT-CDTI (Spanish Government).

References

- Heczko PB, Strus M, Kochan P. Critical evaluation of probiotic activity of lactic acid bacteria and their effects. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 (Suppl. 9): 5-12.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a

- systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (Suppl. 2): S17-S25.
- Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.
- Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1636-1641.
- Ishikawa H, Akedo I, Umehashi Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2002; 22: 56-63.
- Kato K, Mizuno S, Umehashi Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-1141.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: 126-131.
- Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-443.
- Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-9, 1209.
- Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1278-1284.
- Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2075-2082.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Brandt LJ et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 325-332.
- Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1033-1049.
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006475.
- Kalliomaki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr* 2010; 140: 713S-721S.
- De Vrese M., Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C et al. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common

- cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 481-491.
17. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, Schrezenmeir J, Szajewska H, Rijkers GT. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr* 2010; 140: 698S-712S.
 18. Nova E, Warnberg J, Gomez-Martinez S, Diaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr* 2007; 98 (Suppl. 1): S90-S95.
 19. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1428-1518.
 20. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009; 30: 325-333.
 21. Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 183-190.
 22. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondatis E et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell* 2009; 8: 18-25.
 23. Gill HS, Rutherfurd KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 833-839.
 24. Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 149-156.
 25. Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging* 2003; 7: 75-77.
 26. Guillemard E, Tondu F, Lacoïn F, Schrezenmeir J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103: 58-68.
 27. Martínez V, López Q, Gassull MA, Cuñé J, Espadaler J, Cabré E, et al. Strains of *Lactobacillus plantarum* as probiotics. *European Patent* 2007; 07121817.6.
 28. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
 29. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 657-662.
 30. Mazmanian SK, Kasper DL. The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 849-858.
 31. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323.
 32. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107-118.
 33. Walton KL, He J, Kelsall BL, Sartor RB, Fisher NC. Dendritic cells in germ-free and specific pathogen-free mice have similar phenotypes and in vitro antigen presenting function. *Immunol Lett* 2006; 102: 16-24.
 34. Ostman S, Rask C, Wold AE, Hultkrantz S, Telemo E. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. *Eur J Immunol* 2006; 36: 2336-2346.
 35. Gill HS, Rutherfurd KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol* 2001; 21: 264-271.
 36. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, et al. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182: 18-32.
 37. Mizoguchi A, Bhan AK. A case for regulatory B cells. *J Immunol* 2006; 176: 705-710.
 38. Bulwin GC, Walter S, Schlawinsky M, Heinemann T, Schulze A, Hohne W et al. HLA-DR alpha 2 mediates negative signalling via binding to Tirc7 leading to anti-inflammatory and apoptotic effects in lymphocytes in vitro and in vivo. *PLoS One* 2008; 3:e1576.
 39. Zamai L, Ahmad M, Bennett IM, Azzoni L, Alnemri ES, Perussia B. Natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity: differential use of TRAIL and Fas ligand by immature and mature primary human NK cells. *J Exp Med* 1998; 188: 2375-2380.
 40. Vintini E, Villena J, Alvarez S, Medina M. Administration of a probiotic associated with nasal vaccination with inactivated *Lactococcus lactis*-PppA induces effective protection against pneumococcal infection in young mice. *Clin Exp Immunol* 2010; 159: 351-362.
 41. Soh SE, Ong DQ, Gerez I, Zhang X, Chollate P, Shek LP, et al. Effect of probiotic supplementation in the first 6 months of life on specific antibody responses to infant Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2010; 28: 2577-2579.
 42. Wu MY, Hill CS. Tgf-beta superfamily signaling in embryonic development and homeostasis. *Dev Cell* 2009; 16: 329-343.
 43. Castriconi R, Cantoni C, Della CM, Vitale M, Marcenaro E, Conte R et al. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 4120-4125.
 44. Veldhoen M, Stockinger B. TGFbeta1, a "Jack of all trades": the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells. *Trends Immunol* 2006; 27: 358-361.
 45. Wan YY, Flavell RA. 'Yin-Yang' functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev* 2007; 220: 199-213.
 46. Huang MC, Liao JJ, Bonasera S, Longo DL, Goetzl EJ. Nuclear factor-kappaB-dependent reversal of aging-induced alterations in T cell cytokines. *FASEB J* 2008; 22: 2142-2150.

Original

Incidencia de bacteriemia asociada a catéter en niños hospitalizados que reciben nutrición parenteral

E. Vaquero Sosa¹, E. Izquierdo García², M.^a Arrizabalaga Asenjo¹, C. Gómez Peñalba¹ y J. M. Moreno Villares¹

¹Unidad de Nutrición Clínica. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

Las infecciones relacionadas con el catéter son la complicación más grave en los pacientes portadores de un catéter venoso central. Se considera que la nutrición parenteral (NP) constituye un factor de riesgo de desarrollar una infección relacionada con el catéter (IRCat).

Material y métodos: para conocer la tasa de infección y poder establecer estrategias de prevención de la infección nosocomial, se revisaron todas las historias de los 120 pacientes que recibieron NP a lo largo de 2008. Todas las historias de los pacientes con un episodio fiebre y hemocultivo positivo fueron consideradas. La tasa de infección se definió como número de episodios por cada 1000 días de NP.

Resultados: Se obtuvieron 48 hemocultivos positivos. La tasa global de bacteriemia asociada a catéter fue de 37,8/1000 días de NP. La incidencia fue significativamente mayor en lactantes menores de 2 años de edad. Los gérmenes que se encontraron con mayor frecuencia fueron *Estafilococo coagulasa negativo* (56,8%), seguidos de bacilos Gram (20,8%), *Staph aureus* (12,5%) y los hongos (12,5%). No encontramos diferencias en la tasa de infección cuando ajustamos por la enfermedad de base o la duración de la NP.

Conclusiones: La tasa de infección en niños con NP en el hospital es considerablemente elevada. La NP parece constituir un factor de riesgo de desarrollar IRCat. Es necesario establecer políticas adecuadas y continuadas para conseguir disminuir la tasa de infección nosocomial.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:236-238)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5007

Palabras clave: *Nutrición parenteral. Catéter. Bacteriemia. Niño. Asepsia.*

BLOOD-STREAM CATHETER RELATED INFECTION IN INPATIENT CHILDREN RECEIVING PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Blood-stream catheter related infection is the most severe complication in patients carrying a central venous catheter. Parenteral nutrition (PN) use seems to be a risk factor for developing a catheter-related infection (CRI).

Material & methods: In order to know the incidence of CRI in children to further implement policies to reduce nosocomial infection, we review all charts of children (1 month to 17 years) who received parenteral nutrition while in hospital. All episodes of fever + positive blood culture were recorded. Infection rate was defined as number of episodes/1000 Parenteral nutrition days.

Results: 48 positive blood cultures was obtained from 120 patients. Infection rate was 37.8/1000 days. Incidence was significantly higher in infants and toddlers (52% vs 29.8%, $p = 0.016$). Most frequent organisms were coagulase negative Staph. (56.8%), Gram negative bacilli (20.8%), *Staph aureus* (12.5%) and fungus (12.5%). No difference in incidence were found according to the underlying disease or the length of PN use.

Conclusions: Infection rate in our PN inpatient patients was significantly higher. PN may represent a risk factor for developing a CRI. Specific measurements and policies need to be implemented to overcome present situation.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:236-238)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5007

Key words: *Parenteral nutrition. Catheter. Bacteriemia. Child. Asepsia.*

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía, km. 5,400.
28041 Madrid.
E-mail: Jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 21-IX-2010.
Aceptado: 22-IX-2009.

Introducción

Las infecciones nosocomiales en el paciente hospitalizado constituyen una de las principales preocupaciones de los sistemas de salud en el siglo XXI, tanto por la morbimortalidad ocasionada por los mismos, como por los gastos económicos que generan^{1,2}.

Las infecciones relacionadas con los catéteres venosos centrales (IR-Cat) se encuentran entre las más frecuentes, también en el paciente pediátrico³. Por su gravedad hablaremos exclusivamente de las bacteriemias relacionadas con el catéter⁴.

En la literatura se comunican tasas de bacteriemia de 2,9 a 11,3 casos por 1.000 días de empleo de catéter venoso central (CVC)⁴, pero no se dispone de datos sobre la incidencia de IR-Cat en pacientes pediátricos que reciben nutrición parenteral (NP) durante su ingreso. El uso de NP se ha asociado a un aumento en la tasa de infección⁵. Algunos factores como el número de lúmenes del catéter y el lugar de inserción del mismo se han relacionado con un riesgo aumentado de bacteriemia⁶.

El conocimiento de la tasa de IR-Cat en cada institución permitiría valorar la eficacia de la instauración de medidas encaminadas a reducir la infección nosocomial. Con este objetivo revisamos la tasa de incidencia de bacteriemia en niños que recibieron NP en un hospital terciario a lo largo de un año.

Pacientes, material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo de las IR-Cat de los niños con NP a lo largo de 2008. El hospital en el que se realizó el estudio cuenta con 133 camas pediátricas, incluyendo 16 en Unidades de Cuidados Intensivos. Se excluyeron del estudio, por sus características especiales, los pacientes ingresados en el servicio de Neonatología.

Ciento veinte pacientes recibieron NP en ese periodo. Se revisaron los episodios febriles durante el periodo de empleo de la NP y los hemocultivos obtenidos. Como medida de frecuencia de infección se utilizó la tasa de infección por cada 1000 días de NP. Los datos cuantitativos se recogieron como medias y desviaciones estándar (DE) y los cualitativos como porcentajes. Los datos fueron recogidos y analizados con el programa SPSS 15.0.

Resultados

De los 120 pacientes, el 66% fueron niños y el 34% niñas. El 50% eran menores de dos años de edad (tabla I). La principal indicación de la NP fue el reposo intestinal por cirugía gastrointestinal (36,7%), seguido de las enfermedades del aparato digestivo (21%) y de la cirugía cardíaca (20%) (fig. 1). La duración media de la NP fue de 10,5 días (DE: 9,7 días). Todas las NP se administraban a través de un catéter venoso central.

Tabla I
Distribución por edades

Grupos de edad	Frecuencia (%)
< 1 mes	17 (14,2)
1 mes-2 años	46 (38,3)
2 años-7 años	30 (25)
> 7 años	27 (22,5)
Total	120 (100)

Se obtuvieron 48 hemocultivos positivos, en 44 pacientes, con una frecuencia significativamente superior en los < 2 años (52% vs 29,8%, $p = 0,016$). No se encontraron diferencias en la tasa de infecciones en función de la enfermedad de base ni de la duración de la NP. La tasa global de bacteriemia relacionada con el CVC fue de 37,8 por 1.000. Los gérmenes más frecuentes fueron los estafilococos coagulasa negativos (56,3%), seguido de los bacilos Gram negativos (20,8%), los estafilococos dorados (12,5%) y los hongos (12,5%). No hubo ninguna infección polimicrobiana. Cuatro pacientes padecieron dos IR-Cat distintas en el periodo que recibieron NP.

Discusión

Alrededor de un 2% de los niños ingresados en un hospital reciben NP durante su ingreso⁷, en situaciones en las que no es posible recibir nutrición enteral o es insuficiente para cubrir las necesidades energético-proteicas del paciente. Las infecciones relacionadas con el catéter constituyen la complicación más frecuente y más grave.

Se conoce bien la tasa de incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter en niños con fracaso intestinal, en especial en los dependientes de nutrición parenteral en el domicilio. La frecuencia varía según la forma de contabilizarlas: mientras que supera el 80%⁸ cuando se refiere al porcentaje de niños con alguna bacteriemia, puede ser tan bajo como el 2,1/1000 días de NP si se refiere a tasa de incidencia⁹. En pacientes

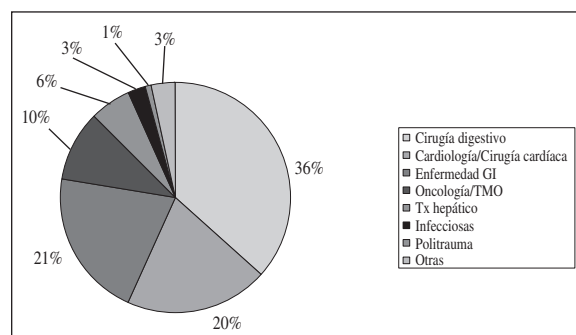


Fig. 1.—Enfermedad de base en los 120 pacientes que recibieron nutrición parenteral en 2008. GI: gastrointestinal; TMO: trasplante de médula ósea; Tx: trasplante.

Tabla II
Medidas encaminadas a disminuir el riesgo de infecciones relacionadas con el catéter en niños

Inserción

- Lavado de manos antes del procedimiento.
- Friccionar el lugar de inserción con clorhexidina 2%.
- Usar barreras estériles (guantes y bata) en un entorno de asepsia adecuado.
- Utilizar catéteres de Teflón o poliuretano, a ser posibles de una luz.
- Dejar el catéter bien fijado, para evitar su movilización.

Mantenimiento

- Manipular el catéter sólo en caso necesario.
- Administrar fármacos y nutrición solo por una de las luces.
- Cambiar las gasas cada 48 horas y los apósitos transparentes cada semana (antes sólo si se produce alguna alteración).
- Reemplazar el sistema usado para la administración de sangre o derivados, o soluciones lipídicas, dentro de las 24 horas del inicio de la infusión.
- Cambiar los taponetes a los 2-3 días o cuando el set de administración sea cambiado.

adultos la tasa de infección relacionada con el catéter oscila entre el 2,9 y el 11,3 por 1.000 días de CVC⁴. Se conocen también datos referidos a población neonatal, con tasas de bacteriemia alrededor de 5 por 1000 días de catéter, aunque no referidos específicamente a neonatos que recibían NP¹⁰.

Son muy escasos los datos en niños con NP durante su ingreso hospitalario. Los resultados obtenidos en nuestra institución —sensiblemente superiores a las cifras reseñadas para otros grupos de pacientes— hacen plantearnos dos consideraciones: la primera de ellas, ya conocida¹¹, hace referencia al riesgo de bacteriemia que significa recibir NP en el hospital; la segunda a las consecuencias de no tener políticas activas encaminadas a disminuir el riesgo de IR-Cat.

De los posibles factores de riesgo conocidos sólo la edad inferior fue significativamente diferente (más riesgo en los de edad < 2 años). No parece, por tanto, que ni la enfermedad de base ni la duración de la NP jueguen un papel primordial en el riesgo de bacteriemia. Tampoco encontramos diferencias en los gérmenes encontrados: microorganismos de la piel o del tubo digestivo como los más habituales.

Sin duda un estudio de estas características sólo puede servir como punto de partida. Obliga a la instauración de una intervención encaminada a disminuir riesgos. El entrenamiento del personal sanitario encargado del manejo del catéter es clave en la disminución del número de infecciones relacionadas¹². La principal medida que contribuye a este objetivo es el lavado de manos, ya que se ha demostrado que las manos del per-

sonal sanitario son la vía de transmisión de la mayoría de las infecciones cruzadas y de algunos brotes epidémicos hospitalarios¹³. En un reciente estudio multicéntrico¹⁴ se observó cómo pueden disminuirse las tasas de bacteriemia relacionada con el catéter en un 43% aplicando las estrategias resumidas en la tabla II. En dicho estudio también se constató, que a diferencia de lo que sucede en pacientes adultos, no es suficiente sólo con extremar las medidas en la inserción para disminuir la incidencia de IR-Cat. Por lo tanto, es más importante el manejo diario del mismo a la hora de minimizar esta complicación.

Una intervención de estas características parece obligada. Y lleva parejo el compromiso moral de presentar datos sobre la eficacia de estas medidas.

Referencias

1. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2009; 33: 336-45.
2. Griffiths P, Renz A, Hughes J, Rafferty AM. Impact of organisation and management factors on infection control in hospitals: a scoping review. *J Hosp Infect* 2009; 73: 1-14.
3. Grisaru-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR251-257.
4. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center of Disease Control and Prevention, U.S. *Pediatrics* 2002; 110 (5): e51.
5. Christensen ML, Hancock ML, Gattuso J, Hurwitz CA, Smith C, McCormick J et al. Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer* 1993; 72: 2732-38.
6. Newman CD. Catheter-related bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 20-24.
7. Izquierdo-García E, Fernández-Ferreiro A, Gomis-Muñoz P, Herreros de Tejada A, Moreno Villares JM. ¿Es útil conocer las características de la nutrición parenteral en un hospital terciario pediátrico? *An Pediatr (Barc)* 2010; 72: 116-20.
8. Marra AR, Opilla M, Edmond MB, Kirby DF. Epidemiology of bloodstream infections in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 19-28.
9. Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M, Goulet O, Merckx J, Ricour C. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr* 2000; 19: 355-9.
10. Olsen AR, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen LP, Jensen ET. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1294-9.
11. González-Ávila G, Bello-Villalobos H. Hemocultivos simultáneos y diagnóstico de sepsis relacionada a catéter. *Nutr Hosp* 2004; 19: 259-62.
12. Halter C, Buckwald I, Salas-Allison Z, Murphy-Taylor C. Evaluating central venous catheter care in a pediatric intensive care unit. *Am J Crit Care* 2009; 18: 514-520.
13. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123-33.
14. Miller MR, Griswold M, Harris JM, Yenokyan G, Huskins WC, Moss M, Rice TB et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics* 2010; 125-213.

Original

Evolución y sobrevida de pacientes pediátricos con Síndrome de Intestino Corto (SIC)

M. Martínez, M. Fabeiro, M. Dalieri, P. Barcellandi, M. Prozzi, J. Hernández, M. Alberti y A. Fernández

Servicio de Nutrición y Dietoterapia. Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata. Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Introducción: El SIC es la principal causa de insuficiencia intestinal (II) en pediatría y presenta elevada morbimortalidad.

Objetivo: Analizar factores relacionados con la evolución y la sobrevida de niños con SIC.

Métodos: estudio analítico, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron niños con longitud de intestino remanente (LIR) ≤ 40 cm. Analizamos por grupos: fallecidos (F), adaptados (A), dependientes (D) de Nutrición Parenteral (NP), y trasplantados (Tx) según: anatomía intestinal, diagnóstico, prematuro, año de inicio de la II, duración de la II, colestasis (BbD > 2 mg/dl) y trombosis. Analizamos sobrevida por Kaplan Meier.

Resultados: Incluimos 63 pacientes: LIR $x 21 \pm 11$ cm, 46% colon preservado, 41% prematuros, 78% resección neonatal, duración de II $x 0,66$ años. 54% presentaban colestasis (BbD $x 5,29 \pm 2,35$ mg/dl) y 25% trombosis. F 33%, A 27%, D 30% y Tx 9%. Los adaptados tuvieron mayor LIR (p 0,001) y colon preservado (p 0,017) Sobrevida al año 86%, 2 años 70%, 3 años 66%. La muerte $x 2,3$ años. Causas de muerte: fallo hepático 62%, falta de accesos venosos 19%, sepsis 10%, otras 10%. Factores relacionados con el fallecimiento: menor LIR (p 0,045), colestasis (p 0,049), ingreso al centro antes del año 2000 (p 0,02)

Conclusiones: El SIC tuvo una elevada mortalidad, 1/3 de los pacientes se adaptó requiriendo hasta 5 años de NP. La adaptación se relacionó con factores anatómicos. La mortalidad se relacionó con $< LIR$, colestasis, y el momento de la derivación al centro. La principal causa de muerte fue la falla hepática.

(Nutr Hosp. 2011;26:239-242)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4924

Palabras clave: *Intestino corto pediátrico. Adaptación. Sobrevida. Colestasis. Trombosis.*

BLOOD-STREAM CATHETER RELATED INFECTION IN INPATIENT CHILDREN RECEIVING PARENTERAL NUTRITION

Abstract

Introduction: SBS is the main cause of intestinal failure (IF) in children and has a high morbidity and mortality.

Objectives: to analyze factors associated with the outcome and survival of SBS children.

Methods: analytical, descriptive and retrospective study. We include patients with residual bowel length (RBL) ≤ 40 cm. Outcome is analyzed in groups: dead (D), adapted (A), parenteral nutrition dependant (NPD), and transplanted (Tx) according to: bowel anatomy, diagnosis, prematurely, year of beginning of IF, duration of IF, cholestasis (CB > 2 mg/dl) and thrombosis. Survival is analyzed with Kaplan Meier.

Results: 63 patients were included: RBL $x 21 \pm 11$ cm, preserved colon 46%, premature 41%, neonatal resection 78%, duration of IF $x 0.66$ years. 54% had cholestasis (CB $x 5.29 \pm 2.35$ mg/dl) and 25% had thrombosis. Outcome: D 33%, A 27%, PND 30% and Tx 10%. Adapted patients had longer RBL (p 0.001) and more preserved colon (p 0.017). 1 year survival was 86%, 2 years 70% and 3 years 66%. Age at death: $x 2.3$ years. Causes of death: hepatic failure 62%, lack of venous access 19%, sepsis 10%, others 10%. Factors related to death were shorter RBL (p 0.045), cholestasis (0.049, admittance to the center before 2000 (p 0.02).

Conclusions: SBS had a high mortality and 1/3 of patients could adapt requiring up to 5 years. Adaptation was in relation to anatomic factors. Mortality was related to.

(Nutr Hosp. 2011;26:239-242)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.4924

Key words: *Pediatric short bowel syndrome. Adaptation. Survival. Cholestasis. Thrombosis.*

Correspondencia: Adriana Fernández.
Hospital de Niños "Sor María Ludovica".
Calle 14-1631.
1900 La Plata. Argentina.
E-mail: adrianafernandezlp@gmail.com

Recibido: 23-III-2010.
1.ª Revisión: 1-VI-2010.
2.ª Revisión: 26-VII-2010.
Aceptado: 13-X-2010.

Introducción

El síndrome de intestino corto (SIC) es la causa más frecuente de Insuficiencia Intestinal en pacientes pediátricos^{1,2}. La etiología neonatal abarca alrededor de un 80% de los SIC en pediatría en la que se incluyen: atresia, gastrosquisis, vólvulo y enteritis necrotizante³. Ha sido reportado que más del 80% de los neonatos con resecciones masivas de intestino⁴ logran sobrevivir pero con altos índices de morbimortalidad a largo plazo⁵.

La atención de estos niños debe ser realizada en centros que hayan desarrollado experiencia en el tratamiento del Fracaso Intestinal y que estén conformados por un equipo interdisciplinario en el que se incluyan cirujanos, nutrólogos, gastroenterólogos, enfermeros, trabajadores sociales y psicólogos. La derivación temprana a dichos centros ha demostrado cambios significativos en la evolución de esta entidad^{6,7}.

Objetivo

Analizar factores relacionados con la evolución y la sobrevida en pacientes pediátricos con resección intestinal masiva tratados en un centro especializado.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico, descriptivo y retrospectivo de pacientes con (SIC) asistidos en el Servicio de Nutrición del Hospital de Niños de La Plata. Sobre un total de 140 pacientes incorporados al Servicio entre los años 1986 y 2009, fueron incluidos en el presente estudio sólo aquellos pacientes que presentaban resecciones masivas: longitud de intestino remanente (LIR) ≤ 40 cm. Se analiza la evolución por grupos: fallecidos (F), adaptados (A), dependientes de nutrición parenteral (D), y trasplantados (Tx) de acuerdo a: diagnóstico, edad gestacional, anatomía intestinal y año de inicio de la insuficiencia intestinal (II): antes o después del año 2000, duración del fracaso intestinal previo a la derivación a nuestro centro, presencia de colestasis (bilirrubina directa > 2 mg/dl) y de trombosis al ingreso. En el tratamiento estadístico se analizó la sobrevida por el método de Kaplan Meyer y los grupos fueron comparados por test de chi cuadrado o Mann Withney según el tipo de variable.

Resultados

Se incluyeron en el presente análisis 63 pacientes que presentaron una longitud de intestino residual ≤ 40 cm. La evolución fue la siguiente: Grupo F: 21 pacientes (33%), grupo A: 17 (27%), grupo D: 19 (30%) y grupo Tx: 6 (9%). Cabe aclarar que el programa de trasplante de intestino al cual fueron derivados se inició en el año 2006.

En 48 pacientes (78%) la resección fue en la etapa neonatal y sobre el total de pacientes analizados 26 (41%) fueron prematuros. El diagnóstico primario fue: atresia intestinal en 20 pacientes (32%), gastrosquisis en 18 (28%), vólvulo en 14 (22%), enterocolitis necrotizante en 6 (9%) y otros en 5 (9%).

La media (x) de LIR fue 21 ± 11 cm y sólo 29 pacientes (46%) preservaron la totalidad del colon. La válvula ileocecal pudo ser preservada en 32 pacientes (50%).

Al ingreso al Servicio los pacientes tenían una duración x del fracaso intestinal de 0,66 años (rango 0,05-5), 34 pacientes (54%) presentaban colestasis con una bilirrubina directa $x 5,29 \pm 2,35$ y 16 (25%) trombosis de vasos profundos.

En el grupo A el tiempo x de utilización de NP hasta la adaptación fue de x 624 días (rango 112-2.065). La adaptación intestinal se alcanzó al año de la resección en el 41%, a los 2 años en el 70%, a los 3 años en el 88% y en el 100% a los 5 años.

La x de LIR de éste grupo fue de 29 ± 6 cm vs. 18 ± 11 cm en el resto de los pacientes (p 0,001) y en mayor proporción conservaban el colon completo 12/17 vs. 5/17 (p 0,017).

En la tabla I se describen los factores analizados de acuerdo a la evolución por grupos.

La sobrevida analizada por el método de Kaplan Meyer grupo fue: al año 86%, a los 2 años 70% y a los 3 años 66%. La edad de muerte fue de x 2,3 años (rango 0,55-17,2) y la de edad actual de los sobrevivientes es de 8,64 años (rango 0,3-26,5). Las causas de muerte fueron: enfermedad hepática terminal en 13 (62%), falta de accesos venosos 4 (19%), sepsis 2 (10%), otras causas 2 (10%).

Los factores que se relacionaron con mayor probabilidad de muerte fueron la menor LIR: 15 ± 12 vs. 26 ± 10 cm en los sobrevivientes (p 0,045), la presencia de colestasis al ingreso 15/21 de los fallecidos vs. 19/42 (p 0,049) y la derivación al Servicio antes del año 2000: 12/25 vs. 9/38 (p 0,02).

Discusión

Los objetivos del manejo de los pacientes con Insuficiencia Intestinal son promover la adaptación mediante la rehabilitación intestinal a través de medidas médicas y quirúrgicas; y en los casos de no poder lograrlo prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas¹.

Los niños con fracaso intestinal secundario a resecciones masivas de intestino requieren de un cuidadoso manejo por grupos experimentados, quienes deberán demostrar la irreversibilidad de la insuficiencia intestinal y adaptar el manejo a cada etapa de la evolución⁸.

El análisis de nuestros resultados muestra que el 27% de los pacientes alcanzaron la adaptación en comparación con la serie reportada por Quiros y cols., cuyo porcentaje de adaptación fue de 37% en pacientes con LIR similar¹¹.

Tabla I
Factores analizados según la evolución

Evolución	Adaptados (n = 17)	Dependientes (n = 19)	Transplantados (n = 6)	Fallecidos (n = 21)
LIR (cm)	29 ± 5,77	20,6 ± 11,2	21,3 ± 12,2	15 ± 12,3
Colon completo	12 (70%)	7	3 (50%)	8 (38%)
Resección neonatal	13 (73%)	16 (84%)	3 (50%)	17 (81%)
Preamturos	10 (58%)	5 (26%)	1 (17%)	10 (48%)
Año de inicio tratamiento desde 2000	9 (53%)	19 (100%)	1 (17%)	9 (43%)
Tiempo II previo al ingreso (años)	0,19 ± 0,1	1,24 ± 3,32	2,16 ± 2,7	0,2 ± 0,18
Colestasis al ingreso	8 (47%)	10 (54%)	1 (17%)	15 (71%)
Trombosis al ingreso	2 (12%)	4 (21%)	2 (33%)	8 (38%)

El tiempo requerido para la adaptación es variable y depende de factores anatómicos, función del intestino remanente y de las complicaciones que se presenten en la evolución⁹.

El tiempo máximo para alcanzar la adaptación intestinal en adultos ha sido estimado en dos años¹⁰. En las series pediátricas los plazos reportados se extienden más allá de los tres años posteriores a la resección^{1,11}. En nuestro estudio la totalidad de los pacientes alcanzaron la independencia de la nutrición parenteral dentro de los 5 años de la resección.

En esta serie, el largo de intestino remanente y la conservación del colon se asociaron con mayor probabilidad de adaptación, dato que concuerda con otros trabajos reportados^{1,4,10,13}. En la bibliografía han sido comunicados otros factores que posibilitan la suspensión de la nutrición parenteral: el diagnóstico primario, la tolerancia enteral, la presencia de válvula ileocecal y la evolución favorable de la colestasis¹¹. Otro factor relacionado es el adecuado crecimiento, el cual se relaciona con la adaptación intestinal ya que el intestino continúa creciendo hasta los 3,5 años de la vida^{12,13}.

La ausencia de válvula ileocecal ha sido identificada como un factor negativo en el proceso de adaptación intestinal^{14,15}. Quirós y cols., destacaron la importancia de su conservación en pacientes con LIR menor a 15 cm¹¹. Jeppesen y cols.¹⁶ sostienen que el factor más relevante es la preservación de la totalidad del colon, variable que también surge de nuestros resultados.

Sólo un diez por ciento de los pacientes analizados han sido transplantados: es necesario aclarar que la posibilidad de trasplante de intestino en nuestro país ha comenzado a partir del año 2006. Este factor sin duda tiene influencia sobre los resultados de sobrevida comunicados en el presente estudio¹⁷.

La causa principal de muerte para esta población fue la enfermedad hepática terminal asociada a la insuficiencia intestinal y a la nutrición parenteral¹⁸. Esta entidad es de etiología multifactorial existiendo causas que dependen de la condición de los pacientes y causas relacionadas a la nutrición parenteral^{19,20}. La frecuencia de la enfermedad hepática asociada a la NP es muy elevada: mayor al 50% en lactantes con fracaso intestinal y requerimiento de NP por más de dos

meses²¹. El ayuno prolongado es uno de los factores claves en el desarrollo de la enfermedad hepática²², así como las alteraciones de la motilidad intestinal que se asocian al sobredesarrollo bacteriano y a la sepsis^{23,24}. Otra de las causas que intervienen es la prematuridad que juega un papel importante debido a la incapacidad de transulfuración y la baja actividad enzimática como ocurre con la capacidad de conjugación de la bilirrubina²⁵.

En el grupo analizado encontramos que más de la mitad de los pacientes ingresaron al centro presentando colestasis, siendo prematuros el 41%. En el 78% de los casos las resecciones intestinales fueron realizadas en la etapa neonatal. La evolución en algunos casos es rápidamente progresiva en lactantes que presentan colestasis en etapas tempranas de la vida²⁶ los cuales fallecen alrededor del año de edad. Este grupo de pacientes es también el que mayor mortalidad presenta en lista de espera de trasplante²⁷.

Si bien al ingreso a nuestro centro más de la mitad de los pacientes presentaba colestasis sólo el 19% evolucionó hacia la enfermedad hepática terminal. Es importante destacar que el 35% resolvieron la colestasis bajo nutrición parenteral.

La segunda causa de muerte fue la pérdida de accesos venosos. El 25% de los niños presentaba trombosis de venas profundas al ingresar al centro.

La sobrevida de este grupo fue menor que la comunicada por otros autores²⁸ pero en nuestro estudio se incluyeron sólo aquellos pacientes que presentaban un largo de intestino remanente menor o igual a 40 cm.

Los factores asociados a la sobrevida fueron el largo de intestino y la presencia de colestasis lo cual es coincidente con lo reportado por otros autores²⁹.

A partir del desarrollo de Centros de Rehabilitación y Trasplante de Intestino se han comunicado mejores resultados en el seguimiento de estos pacientes^{30,31}. A pesar de ello el grupo canadiense de Diamond y cols.³² han reportado que las complicaciones neonatales no han disminuido a partir del desarrollo de un centro de referencia. Es necesario que los equipos que tratan a estos niños en las primeras etapas identifiquen las particularidades del abordaje y realicen la derivación oportuna³³.

Conclusiones

El SIC en edad pediátrica se asocia a un alto índice de complicaciones y las mismas se presentan precozmente. Dentro de las complicaciones, la enfermedad hepática asociada a insuficiencia intestinal, es la causa más frecuente de fallecimiento dentro de este grupo. La derivación oportuna a centros especializados es prioritaria para ofrecer a estos niños la posibilidad de lograr la autonomía intestinal.

Referencias

- Goulet O, Ruemmele F, Lacaillle F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38 (3): 250-69.
- Kocoshis S, Beath S, Booth I et al. Intestinal failure and small bowel transplantation, including clinical nutrition: Working group report of the 2nd world congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl. 2): S655- S661.
- Goulet O, Sauvat F, Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9 (3): 304-13.
- Wales PW, De Silva N, Kim JH et al. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (5): 690-5.
- Wales PW, de Silva N, Kim JH et al. Neonatal short bowel syndrome: a cohort study. *J Pediatr Surg* 2005; 40 (5): 755-62.
- Torres C, Sudan D, Vanderhoof J. Role of an Intestinal Rehabilitation Program in the treatment of advanced intestinal failure. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2007; 45 (2): 204-12.
- Koehler AN, Yaworski J, Gardner M et al. Coordinated interdisciplinary management of pediatric intestinal failure: a 2-year review. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (2): 380-5.
- Knafelz D, Gambarara M, Diamanti A et al. Complications of home parenteral nutrition in a large pediatric series. *Transplant Proc* 2003; 35: 3050-51.
- Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006; 130 (2 Suppl. 1): S16-28.
- Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L et al. Long Term Parenteral Nutritional Support and Intestinal Adaptation in Children with Short Bowel Syndrome: A 25 year Experience. *J Pediatr* 2004; 145 (2): 157-63.
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (9): 1823-32.
- Sukhotnik I, Siplovich L, Shiloni E, Mor-Vaknin N, et al. Intestinal adaptation in short bowel syndrome infants and children: a collective review. *Pediatr Surg Int* 2002; 18 (4): 258-63.
- Sielbert J. Small-intestine length in infants and children. *Am J Dis Child* 1980; 134: 593-595.
- Dalieri M, Fabeiro M, Prozzi M, y col. Evaluación del crecimiento de niños con Síndrome de Intestino Corto (SIC) Neonatal. *Nutr Hosp* 2007; 22 (4): 455-60.
- Wasa M, Takagi Y, Sando K, et al. Intestinal adaptation in pediatric patients with short-bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9 (4): 207-9.
- Gambarara M, Ferretti F, Bagolan P. Ultra-short bowel syndrome is not an absolute indication to small bowel transplantation in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9 (4): 267-70.
- Jeppesen PB, Mortesen P, The influence of a preserved colon on the absorption of medium chain fat in patients with small bowel resection. *Gut* 1998; 43 (4): 478-83.
- Rumbo C, Fernández A, Martínez MI et al. Análisis de aplicabilidad de tratamiento en pacientes con insuficiencia intestinal derivados a una unidad de rehabilitación, nutrición y trasplante intestinal. RNC 2008; Vol XVI, N 3, p. 69.
- Diamanti A, Basso MS, Castro M et al. Irreversible intestinal failure; prevalence and prognosis factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (4): 450-7.
- Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in failure-associated liver disease. *Curr Opin OrganTransplant* 2009; 14 (3): 256-61.
- Wiles A, Woodward J. Recent advances in the management of failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12 (3): 265-72.
- Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition* 1998; 14 (1): 153-7.
- Nightingale JM, Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17 (6): 907-29.
- Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant* 2002; 6 (1): 37-42.
- Kubota A, Yonekura T, Hoki M et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (7): 1049-51.
- Viña J, Vento M, García-Sala F et al. L-cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (5): 1067-9.
- Martínez MI, Fabeiro M, Dalieri M et al. Factores asociados a desarrollo de fallo hepático en síndrome de intestino corto pediátrico. *Nutr Hosp* 2008; Vol XXIII, Número 5, p. 522.
- Fryer J, Pellar S, Ormond D et al. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestinal transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl* 2003; 9 (7): 748-53.
- Goulet O, Gobet B, Talbotec C et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15(2): 95-101.
- Spencer AU, Neaga A, West B. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg* 2005; 242 (3): 403-9.
- Gondolesi GE, Rumbo C, Fernández A, et al. Intestinal transplant. Review and description of its evolution in Latin America. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39 (1): 63-80.
- Nucci A, Burns R, Armah T et al. Interdisciplinary Management of Pediatric Intestinal Failure: A 10-year review of rehabilitation and transplantation. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (3): 429-35.
- Diamond IR, De Silva N, Pencharz P et al. Neonatal short bowel syndrome outcomes after the establishment of the first Canadian multidisciplinary intestinal rehabilitation program: preliminary experience. *J Pediatr Surg* 2007; 42 (5): 806-11.
- Beath S, Pironi L, Gabe S et al. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred to small bowel transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (10): 1378-84.

Cartas científicas

Anormalidades significativas en pruebas de función hepática secundarias a nutrición parenteral y su asociación con mortalidad

A. González Santos¹, H. E. Tamez Pérez⁴, H. Gutiérrez Hermosillo^{1,2,3} y E. Díaz de León González^{1,2,3}

¹Departamento de Medicina Interna. UMAE 25. IMSS. Monterrey. Nuevo León. México. ²Maestría en Ciencias Médicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. ³Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad de Monterrey. México. ⁴Subdirección de Investigación. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Las anomalías en las pruebas de función hepática secundarias a la exposición a nutrición parenteral son muy frecuentes¹ y actualmente se desconoce su impacto en la mortalidad. El objetivo del presente estudio fue comparar la mortalidad entre los pacientes con y sin anomalías significativas en pruebas de función hepática secundarias a la exposición a nutrición parenteral e identificar los factores asociados con mortalidad. Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectiva en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 15 años, que se les prescribió nutrición parenteral del 1 de enero del 2005 al 31 de julio del 2007 y que fueron incluidos en la base de datos de la unidad de soporte nutricional del hospital de la Unidad Médica de Alta Especialidad número 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Monterrey, México. Se excluyeron aquellos pacientes con pruebas de funcionamiento hepático anormales previo al inicio de su nutrición parenteral, aquellos en los que se inició nutrición parenteral en la Unidad de Cuidados Intensivos y aquellos con pérdida de seguimiento. Las anomalías significativas en pruebas de función hepática asociadas a nutrición parenteral fueron definidas como un incremento de 50% o mayor en las enzimas AST, ALT, Fosfatasa Alcalina o Bilirrubina total mayor a 1,2 y que previo al inicio de su nutrición parenteral se encontraban normales. Se determinó la mortalidad a través de la historia clínica. Se seleccionaron 78 pacientes de los cuales uno se excluyó por pérdida de seguimiento, 35 desarrollaron anomalías significativas en pruebas de función hepáticas de la nutrición parenteral. No hubo diferencia en las características clínicas ni de laboratorio de los participantes con y sin complicaciones hepáticas. La supervivencia acumulada para los pacientes con y sin anomalías en pruebas de función hepáticas fue de 88,6% y 92,9% (fig. 1), respectivamente, sin encontrarse diferencia significativa ($p =$

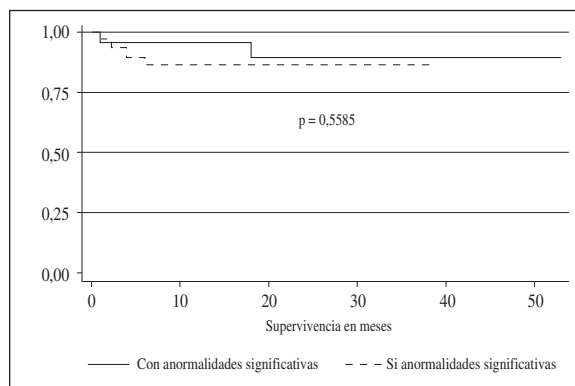


Fig. 1.—Supervivencia de los pacientes con y sin anomalías significativas de pruebas de función hepática en un hospital de referencia de Monterrey, México.

0,558). Los pacientes que murieron tenían menores niveles de albúmina al final del soporte nutricional, concordando con las observaciones de Llop² y colaboradores, cuyo estudio incluyó a 2.321 pacientes y en modelos de regresión concluyeron que la hipoalbuminemia se asocia con incremento en la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria. Nuestra observación también concuerda con el estudio llevado a cabo por Donini y colaboradores³ y que incluyeron 312 expedientes de pacientes que recibieron soporte nutricional siendo las variables asociadas con mortalidad, la edad mayor a 80 años, peor estado funcional, mayor número de comorbilidades, linfopenia, prealbúmina y albúmina baja. En nuestro estudio no se encontró asociación con la edad, comorbilidades, linfopenia posiblemente debido al limitado tamaño de muestra.

Referencias

1. Kwan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 893-913.
2. Llop JM, Muñoz C, Badía MB, Virgili N, Tubau M, Ramón JM et al. Serum albumin as indicator of clinical evolution in patients on parenteral nutrition. Multivariate study. *Clin Nutr* 2001; 20: 77-81.
3. Donini LM, Savina C, Ricciardi LM, Coletti C, Paolini M, Scavone L et al. Predicting the outcome of artificial nutrition by clinical and functional indices. *Nutrition* 2009; 25: 11-19.

Correspondencia: Adriana González Santos.
Departamento de Medicina Interna.
Avda. Lincoln y Gonzalitos, Col. Mitras Norte.
64360 Monterrey. México.
E-mail: adrigzz_79@hotmail.com

Recibido: 11-VI-2010.
1.ª Revisión: 23-VIII-2010.
Aceptado: 22-IX-2010.

Cartas científicas

Validity of a physical activity questionnaire used with parents of preschool children in Mexico

M. Bacardí-Gascón¹, C. Reveles-Rojas¹, W. López Gail², P. Crawford² and A. Jiménez-Cruz¹

¹Facultad de Medicina y Psicología. Universidad Autónoma de Baja California. México. ²Dr. Robert C. and Veronica Atkins Center for Weight and Health. University of California. Berkeley.

Several studies have used accelerometers to evaluate the validity of different types of questionnaires used by parents to assess preschoolers' Physical Activity (PA).¹⁻³ However, we have found no validated tools to assess usual PA among pre-school children in Mexico. The aim of this study was to assess the validity of a physical activity questionnaire developed for use by parents of Mexican preschool children. An eight-item questionnaire was developed for and completed by parents on the days that the

children wore the accelerometers. One additional qualitative question was asked to assess parents' overall perception of the child's typical PA level. Thirty-five preschoolers who wore the accelerometer for at least 10 hours daily on 3 weekdays and one weekend day were included in the analyses. Time spent in activities of varied intensity was calculated by applying 15-second accelerometer count cutoffs (ACC). To evaluate the validity of the questionnaires, Spearman correlations were used to compare

Table I
Correlation coefficients between percentages of time spend in different PA intensities and perception of child activity according to questionnaire responses and ActiGraph count cutoffs

Parents Q		Accelerometer Data								
		ACC Sirard et al., 2005				Pate et al., 2006				
PA		S	L	M	V	MV	S	M	V	MV
S	Rho	0.35	-0.28	0.11	-0.40	-0.50	0.34	0.05	-0.37	-0.34
	P	0.04	0.11	0.56	0.02	0.003	0.05	0.8	0.03	0.05
M	Rho	-0.31	-0.07	-0.23	0.40	-0.13	-0.27	-0.07	0.34	-0.04
	P	0.07	0.72	0.18	0.02	0.47	0.12	0.67	0.05	0.80
V	Rho	-0.62	0.34	0.40	0.53	0.54	-0.45	-0.02	0.41	0.37
	P	0.0001	0.05	0.02	0.001	0.001	0.008	0.92	0.01	0.03
MV	Rho	-0.34	0.28	0.31	0.61	0.49	-0.13	0.03	0.43	0.34
	P	0.05	0.11	0.07	0.0001	0.003	0.40	0.80	0.01	0.05
Perceptions of child activity	Rho	-0.45	0.32	0.57	0.50	0.62	-0.35	0.25	0.47	0.35
	P	0.007	0.06	0.0001	0.003	0.0001	0.04	0.16	0.006	0.04

S = Sedentary; L = Light; M = Moderate; V = Vigorous; MV = Moderate +Vigorous.

Correspondence: Arturo Jiménez-Cruz.
Unidad Universitaria Calzada Tecnológico.
14418 Mesa de Otay.
22390 Tijuana, México.
E-mail: ajimenez@uabc.edu.mx - arturojimenez@yahoo.com

Recibido: 4-X-2010.
1.ª Revisión: 26-X-2010.
2.ª Revisión: 17-XI-2010.
Aceptado: 2-XII-2010.

percentages of different intensity PA assessed by the questionnaires with the percentages of PA obtained from accelerometer cutoff points.^{4,5} The mean age of the children was 4.4 y (range 3-5 y), the mean BMI was 15.8 kg/m² (10.8-21.7). The recorded mean time of accelerometer use was 11h/d for an average of 3.8 weekdays and 1.6 weekend days. Parents' perceptions of their children's PA were associated with the

percentage of vigorous and moderate physical activity recorded with ACC, $r = 0.62$ ($P = 0.0001$). An association was shown between the percentage of child's time spent in vigorous PA, as reported by parents, with that measured by ACC, $r = 0.53$ ($P = 0.001$) and a good correlation using Sirard⁴ and Pate⁵ cutoff points (table I). This study shows that responses to the questionnaire on parents' perceptions of their children's PA were moderately associated with the moderate and vigorous PA recorded with ACC, $r = 0.62$ ($P = 0.0001$). In addition, children who were shown by ACC to spend more minutes per hour on light, moderate and vigorous PA, and less time in sedentary activities, were more likely to be perceived as active by their parents. This result indicates that the parents' questionnaire provides a fair estimate of pre-school children's PA in this group of children in México. Other studies using different questionnaires have shown similar results.^{1,3} Results of this study suggest that the questionnaire is a useful tool for assessing children's activity.

Acknowledgement

The study was financially supported by UC MEXUS-CMHI Collaborative Research Grant and University Autonomous of Baja California internal research grant.

References

1. Harro M. Validation of a questionnaire to assess physical activity of children ages 4-8 years. *Res Q Exerc Sport* 1997; 68: 259-268.
2. Chen X, Sekine M, Hamanishi S, Wang H, Hayashikawa Y, Yamagami T et al. The validity of nursery teachers' report on the physical activity of young children. *J Epidemiol* 2002; 12: 367-374.
3. Janz KF, Broffitt B, Levy SM. Validation evidence for the Netherlands physical activity questionnaire for young children: the Iowa bone development study. *Res Q Exerc Sport* 2005; 76: 363-369.
4. Sirard JR, Trost SG, Pfeiffer KA, Dowda M, Pate RR. Calibration and evaluation of an objective measure of physical activity in preschool children. *J Phys Act Health* 2005; 2: 234-336.
5. Pate RR, Almeida MJ, McIver KL, Pfeiffer KA, Dowda M. Validation and calibration of an accelerometer in preschool children. *Obesity* 2006; 14: 2001-2006.

Revisores de originales publicados 2010

El Comité de Redacción de Nutrición Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2010 han colaborado de manera desinteresada en realizar revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Jimena	Abilés	Hospital Costa del Sol (Marbella)
Eduardo	Atalah Samur	Facultad de Medicina. Universidad de Chile
María D.	Ballesteros Pomar	Complejo Asistencial de León
Diego	Bellido Guerrero	Hospital Arquitecto Marcide
Patricia	Bolaños Ríos	Universidad Pablo de Olavide (Sevilla)
Irene	Bretón	Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
Rosa	Burgos	Hospital Vall D'Hebrón
Analia	Cabrera	Hospital Roque Saenz Peña-Hospital de Niños V. J. Vilela
Miguel	Cambor Álvarez	Hospital Gregorio Marañón. Unidad de Nutrición
Miguel Ángel C.	Carbajo Caballero Cuadrado	Campo Grande Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de Nutrición
María Cristina	Cuerda Compés	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Daniel Antonio	De Luis Román	Hospital Universitario Río Hortega
María Soledad	Fernández Pachón	
Ángeles	Franco López	Fundación Jiménez Díaz
Laura	Frías Soriano	Hospital Gregorio Marañón
Rafael	Galera Martínez	Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Torre Hospital Gregorio Marañón
Pilar	García Peris	
Pilar	Gómez Enterría	
Pilar	Gomis Muñoz	Hospital 12 de Octubre
Marcela	González Gross	
María José	González Muñoz	Dpto. Nutrición, Bromatología y Toxicología. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá
Miriam	Herrero Álvarez	Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid)
José Antonio	Irlés Rocamora	Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme
Ignacio	Jáuregui Lobera	Área de Nutrición y Bromatología. Universidad Pablo de Olavide
Magdalena	Jiménez Sanz	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Rosa A.	Lama More	Hospital Universitario Infantil La Paz
Herminia	López García de la Serrana	Facultad de Farmacia. Universidad de Granada
Luis Miguel	Luengo Pérez	Hospital Universitario Infanta Cristina
William	Manzanares	Hospital de Clínicas de Montevideo
Pedro	Marse Milla	Hospital Son Dureta
Franz	Martín Bermudo	
Cecilia	Martínez Costa	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Ceferino	Martínez Faedo	Hospital Universitario Central de Asturias
Susana	Martínez Flórez	Universidad de León
David	Martínez Gómez	Grupo Immunonutrición. Dpto. Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. CSIC
Cristina	Montes Berriatua	Área de Nutrición y Bromatología. Dep. Bioquímica, Bromatología, Toxicología y Medicina Legal
Ana	Moráis López	Unidad de Nutrición y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid
José Manuel	Moreno Villares	Hospital 12 de Octubre
Julia	Ocón Bretón	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa



Revisores de originales publicados 2010

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Fátima	Olea-Serrano	Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada
Begoña Científicas	Olmedilla Alonso	ICTAN. Consejo Superior de Investigaciones
Gabriel	Olveira	
Rosa María	Ortega Anta	Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense
María Ángeles	Ortega de la Torre	
Consuelo	Pedron Giner	Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
José Luis	Pérez Castrillón	Hospital Universitario Río Hortega
Federico	Pérez Cueto	Ghent University
Antonio	Pérez de la Cruz	Hospital Virgen de las Nieves
Guadalupe	Piñeiro	Complejo Hospitalario de Pontevedra
Amelia	Rodríguez Martín	Universidad de Cádiz
Gerardo	Rodríguez Martínez	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Javier	Romeo Marín	Instituto del Frío. ICTAN. CSIC
Miguel Ángel	Rubio	Hospital Clínico San Carlos
Jordi	Salas Salvado	Hospital Universitari Sant Joan de Reus
Francisco J.	Sánchez-Muniz	Departamento Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid
María José	Santiago Fernández	Instituto de Ciencias de la Conducta
Javier	Sanz-Valero	Universidad de Alicante. Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública
Mariola	Sirvent Ochando	Clínica Vistahermosa
María Jesús	Tuñón González	Instituto de Biomedicina. Universidad de León
Josep Antoni	Tur Mari	Universitat de les Illes Balears. Dpto. Biología Fundamental y Ciencias de la Salud
Cristina	Velasco Gimeno	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Alfonso	Vidal Casariego	
Maite	Vidan	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Carmina	Wanden-Berghe Lozano	Hospital Universitario General de Alicante

INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2010

N.º trabajos recibidos:	406
N.º trabajos Aceptados:	152
N.º medio de revisores por artículo:	2,38
Tiempo medio de recepción a revisión	22 días
Tiempo medio en realizarse revisiones:	16 días
Tiempo medio aceptación/publicación:	169 días