

Original/*Pediatría*

Exposición prenatal a drogas de abuso y crecimiento de lactantes de CONIN Valparaíso, Chile

Raúl Piñuñuri¹, Constanza Mardones¹, Carina Valenzuela¹, Pamela Estay² y Miguel Llanos³

¹Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Farmacia. Universidad de Valparaíso. ²Corporación para la Nutrición Infantil. Valparaíso, Chile. ³Laboratorio de Nutrición y Regulación Metabólica, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

Resumen

Introducción: Las consecuencias de la exposición fetal a drogas de abuso en niños han sido estudiadas extensamente. El presente estudio pretende describir la realidad chilena en esta materia, caracterizando el crecimiento de niños expuestos a drogas durante la vida fetal.

Objetivo: Comparar la antropometría entre neonatos expuestos a drogas por consumo materno durante el embarazo y controles no expuestos, de los 0 a 6 meses de vida.

Materiales y métodos: Se obtuvieron los datos antropométricos desde el nacimiento y hasta los 6 meses de vida de 74 individuos sanos atendidos en Centros de Salud de la comuna de Valparaíso, y de 61 individuos con antecedentes de consumo de drogas de la madre durante el embarazo, atendidos en la Corporación para la Nutrición Infantil (CONIN). Posteriormente se compararon las diferencias entre ambos grupos mediante (T-Student por grupos).

Resultados: Según la edad gestacional hay diferencias en la proporción de individuos de pretérmino entre grupos de estudio, observándose una prevalencia de menos del 11% en el grupo no expuesto y superior al 25% en el grupo expuesto. En base a las curvas de los Dres. Pittaluga y Alarcón para crecimiento intrauterino, el grupo expuesto tuvo mayor cantidad de sujetos pequeños para la edad gestacional en ambos sexos, con 37% en CONIN y menos del 6% en el grupo no expuesto. El análisis estadístico muestra que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos en cuanto a la talla y peso, desde el nacimiento hasta los 6 meses. En cuanto a la circunferencia cefálica, se observa que para las mujeres hay diferencias significativas entre ambos grupos al nacer hasta el primer mes, y para los hombres desde el primer hasta los 6 meses. Además, se calculó el puntaje Z para cada indicador nutricional; con lo cual se observó que el estado nutricional del grupo expuesto a drogas es "riesgo de desnutrición", mientras que para el grupo no expuesto es "eutrófico" durante los 6 primeros meses de vida.

Conclusiones: El consumo materno de drogas durante el embarazo resultó en características antropométricas defi-

EXPOSITION TO DRUGS OF ABUSE IN PREGNANCY AND BREASTFED BABIES GROWTH IN CONIN VALPARAÍSO, CHILE

Abstract

Introduction: Consequences related to drugs exposure during fetal life have been extensively studied. The present work explores the Chilean situation about this matter, characterizing growth of infants previously exposed to drugs during fetal life.

Objectives: Compare anthropometric measurements between neonates exposed to drugs due to maternal consumption during pregnancy and an unexposed control group from 0 -6 months of life.

Methodology: Anthropometric data from 74 control infants from a Health Center in Valparaíso, Chile, and 61 infants exposed to drugs during gestation from the Corporation for Infant Nutrition (CONIN, Valparaíso, Chile) were obtained. Data obtained from both groups were subjected to a T-Student statistical analysis by group.

Results: According to gestational age there were more pre-term infants in CONIN-exposed group, reaching more than 25% prevalence. On the contrary, prevalence in unexposed control infants was less than 11%. In addition, CONIN group showed a higher number of small for gestational age infants of both sex (37% CONIN vs 6% Control), evaluated according to the Chilean intrauterine growth curves. Length and weight showed statistical significant differences between both groups from birth to 6 months of life. Female infants showed significant differences in cephalic circumference until one month of life, while in male infants this difference is maintained until 6 month of life. Z score for indicators such as weight/length, weight/age and length/age during first 6 months of life, leads to conclude that CONIN group is at risk of undernutrition while control group should be considered as normal.

Conclusions: Maternal drugs consumption during pregnancy results in marked deficient anthropometric

Correspondencia: Carina Valenzuela A.
Escuela Nutrición y Dietética
Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso
Gran Bretaña 1193, Playa Ancha, Valparaíso, Chile
CP 2360102
Email: carina.valenzuela@uv.cl

Recibido: 7-I-15.
Aceptado: 15-II-15.

cientes de los lactantes expuestos, desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida. Esta situación podría tener consecuencias metabólicas a largo plazo asociadas al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles en la adultez.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:2070-2078)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8636

Palabras Claves: *Drogas. Adicción. Embarazo. Efecto de drogas. Crecimiento infantil.*

Abreviaturas

CC: Circunferencia cefálica.
CONIN: Corporación para la Nutrición Infantil.
IMC: índice de masa corporal.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PE: Indicador peso-edad.
PT: Indicador peso-talla.
RNPrT: Recién nacido de pre término.
RNPT: Recién nacido de post-término.
RNT: Recién nacido de término.
TE: Indicador talla-edad.
THC: Delta-9-tetrahydrocannabinol.
VIH: Virus inmunodeficiencia humana adquirida.

Introducción

El tráfico y distribución de drogas destruye vidas y comunidades, socavando el desarrollo humano sostenible y comprometiendo la salud, el desempeño laboral, escolar, y el entorno familiar-social de las personas dependientes a ellas¹. Se estima que a nivel mundial 183.000 muertes fueron atribuibles al consumo de drogas el año 2012, afectando a personas entre 15 y 64 años de edad².

En Chile, según el décimo estudio de drogas en la población chilena realizado el año 2012³, las principales drogas de abuso consumidas son cocaína, pasta base de cocaína, marihuana, tabaco y alcohol. En este se observó un aumento del consumo de cannabis, relacionado con una percepción menor del riesgo de su consumo entre adolescentes y jóvenes (12-25 años). En cambio el consumo de cocaína, pasta base de cocaína y alcohol mostraron una prevalencia estable respecto de años anteriores. Según la tasa de dependencia de drogas, la pasta base es la droga ilícita asociada a un mayor nivel de dependencia, seguida de la cocaína y la marihuana, con un 57,7%, 33,8%, 19,4% respectivamente³.

En Chile, el uso de drogas suele estar concentrado entre los 12 y 34 años, pudiendo derivar en abuso de drogas durante el embarazo, al ser éste un periodo fértil⁴. El reciente Informe Semestral del Programa de Planes de Tratamiento y Rehabilitación de Personas con Problemas Derivados del Consumo de Drogas Ilícitas, Sustancias Estupefacientes o Psicotrópicas⁵, muestra que durante el primer semestre del año 2014,

characteristics of newborn and until 6 month of life. This fact may have metabolic long term consequences associated to development of chronic non-communicable diseases during adulthood.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:2070-2078)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8636

Key words: *Drugs. Addiction. Pregnancy. Effects of drugs. Child growth.*

28% de los atendidos fueron mujeres, y la sustancia que mayoritariamente motivó el ingreso a tratamiento fue la pasta base de cocaína, seguida de alcohol, clorhidrato de cocaína y marihuana. Las mujeres que usan drogas durante el embarazo pertenecen generalmente a un nivel sociocultural bajo, bajo nivel de educación y habitualmente utilizan varias drogas a la vez^{6,7}.

El uso de drogas por parte de la mujer embarazada conlleva un alto riesgo no solo para ella, sino también dicho consumo puede repercutir en el crecimiento fetal normal, en la adaptación adecuada del recién nacido, e incluso en el normal desarrollo posterior del infante^{6,7}. Las consecuencias del consumo de drogas durante el periodo de gestación dependen de varios factores relacionados con la sustancia en cuestión y los cambios en la biodisponibilidad y fármaco-cinética de las drogas, debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo. Al entrar en contacto con la placenta, la mayoría de los fármacos y drogas de abuso son capaces de cruzarla debido a su bajo peso molecular, pudiendo actuar como teratogénicos, afectando el aporte de oxígeno y nutrientes, o causando dependencia en el feto⁸. Además, la placenta e hígado fetal pueden generar metabolitos más activos de la droga de abuso⁹.

Otro factor a considerar es la frecuencia del consumo de drogas, que al ser repetitivo, genera una concentración estable en la madre y feto, generando mayor unión de metabolitos a moléculas fetales de origen proteico, pudiendo generar depósito de metabolitos en el líquido amniótico, la placenta y el feto mismo. Por otra parte, debido al aumento en la volemia durante el embarazo, la distribución de las drogas incrementa, pero el flujo sanguíneo hepático permanece constante, llevando a una reducción del metabolismo hepático de algunas drogas, y a una menor velocidad de eliminación⁹.

La cocaína, marihuana, alcohol y nicotina, generan hipertensión materna, lo que deriva en una vasoconstricción generalizada, limitando el flujo sanguíneo hacia la placenta y el feto, disminuyendo también el aporte de oxígeno y nutrientes, lo cual es la principal causa de las alteraciones del crecimiento durante el periodo fetal⁶ (Tabla I).

Otros mecanismos adicionales se han descrito para cada droga. En el caso de la cocaína, esta se asocia a una nutrición empobrecida de las embarazadas que la consumen, limitando el aporte de nutrientes, alterando así el crecimiento fetal.

En cuanto a la marihuana, esta suele estar asociada al consumo de otras sustancias, lo cual acentuaría su efecto. Paradójicamente, la exposición aislada durante el tercer trimestre generaría un peso aumentado de nacimiento, al generarse un traspaso menor de

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) a través de la placenta en este periodo, y una mayor ingesta calórica luego del consumo de la droga por parte de la madre. En cuanto al alcohol y el tabaco, contraen el cordón umbilical generando hipoxia fetal, aumentando la res-

Tabla I

Efectos del consumo de drogas sobre el embarazo, crecimiento y desarrollo intrauterino y longitudinal.

Cocaína ^{10,15,16}	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibición del apetito. Deficiencia de vitaminas y minerales por malnutrición (Ácido Fólico, Hierro, vitaminas del complejo B). Complicaciones cardiovasculares (Hipertensión). Desprendimiento de Placenta Aborto Espontáneo Parto Prematuro 2. Bajo peso, talla y circunferencia cefálica de nacimiento. Restricción del crecimiento intrauterino. Menor Apgar Riesgo mayor de pequeños para la edad gestacional. Riesgo mayor de accidente cerebro vascular. Riesgo mayor de hipertensión arterial y convulsiones. 3. Perímetro cefálico menor hasta 24 meses de edad. Exceso de peso a partir de los 13 meses de edad. Mayor riesgo de hipertensión arterial a los 6 años de edad Disminución del estado de alerta, mayor excitabilidad e hipertonía en el primer mes de vida. Alteraciones neuroconductuales (Irritabilidad).
Marihuana ^{15,16}	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la ingesta calórica posterior al consumo. Parto prematuro. 2. Letargia e hipotonía al nacer. Apgar bajo de nacimiento. Retardo del crecimiento intrauterino. Mayor riesgo de pequeños para la edad gestacional. Menor peso y talla de nacimiento asociados a exposición durante todo el embarazo o el primer y segundo trimestre. Peso aumentado al nacer asociado a exposición aislada durante tercer trimestre. 3. Mayor peso y talla a los 2 años. Menor perímetro cefálico a los 9 años. Mayor peso y talla, y menor circunferencia cefálica en la adolescencia. Disminución de la capacidad verbal y la memoria a los 4 años. Hiperactividad en la edad escolar. Dificultad para resolver problemas o actividades que requieren integración visual o atención sostenida durante la adolescencia.
Tabaco ¹⁰⁻¹³	<ol style="list-style-type: none"> 1. Complicaciones cardiovasculares (Hipertensión). Aborto espontáneo. Desprendimiento de placenta, placenta previa 2. Restricción asimétrica del crecimiento intrauterino. Menor peso, longitud, perímetro cefálico al nacer. Tendencia a mayor talla, peso y circunferencia cefálica al discontinuar hábito tabáquico durante el embarazo. 3. Retrasos en la talla hasta los 8 meses de vida.
Alcohol ^{10,16}	<ol style="list-style-type: none"> 1. Deficiencia de vitaminas y minerales (Vitaminas del complejo B). Complicaciones cardiovasculares (Hipertensión). Depresión. Aborto espontáneo. 2. Retardo de crecimiento intrauterino. Menor peso, talla y circunferencia cefálica al nacer. 3. Talla, peso y circunferencia cefálica menores hasta los 6 años.

1. Efectos sobre la mujer embarazada
2. Efectos sobre el desarrollo intrauterino
3. Efectos sobre el crecimiento y desarrollo longitudinal

tricción del crecimiento intrauterino. Además, el alcohol aumenta las demandas metabólicas hepáticas de la madre, lo cual disminuye procesos como gluconeogénesis y glucogenólisis, y el aporte energético para el feto¹⁰. Por su parte, si bien la nicotina es el principal componente del tabaco, este posee además metales pesados como plomo, mercurio y cadmio. Este último se acumula en la sangre materna y se traspa a través de la placenta desplazando al zinc, generando restricción del crecimiento intrauterino y mayor incidencia de aborto espontáneo^{11,12}.

La Corporación para la Nutrición Infantil (CONIN), es uno de los principales destinos para hijos de madres consumidoras de drogas¹⁴. Desde el año 2010, en CONIN Valparaíso ha incrementado el ingreso de menores con antecedentes de exposición prenatal a drogas, llegando a sobrepasar el 85% del total de ingresos de hospitalización. El presente estudio pretende describir manifestaciones del crecimiento en lactantes atendidos en CONIN durante los primeros 6 meses de vida para compararlos con aquellas obtenidas en lactantes que no fueron expuestos a drogas durante la vida fetal.

Metodología

El presente es un estudio caso-control, descriptivo, cuantitativo y retrospectivo.

La muestra de casos fue por conveniencia y se compuso de 61 lactantes nacidos desde el año 2009 al 2013, que poseían una ficha médica con un registro consistente desde el nacimiento y hasta los 6 meses de edad, con los datos correspondientes a: fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional, peso, talla, y circunferencia cefálica (CC). Adicionalmente, estos lactantes tenían antecedente de exposición a drogas durante el periodo gestacional, confirmado mediante entrevista de la madre por asistente social de CONIN, o dato referido en la ficha médica. Se excluyó de los casos a quienes poseían síndromes que alterasen el crecimiento, tales como: Síndrome de Down, Síndrome de Williams, Síndrome de Prune-Belly, Síndrome de Waver Smith, Síndrome de Ondine, y Síndrome OMIM 609943, Virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), insuficiencia renal crónica, insuficiencia pancreática y parálisis cerebral.

Por otra parte, el grupo control se compuso de 74 lactantes atendidos en Centros de Salud de la comuna de Valparaíso, Chile, nacidos desde el año 2009 hasta el 2012. Debían poseer fichas con los mismos datos que la muestra de casos, haber tenido un embarazo normal y controlado, sin antecedentes de exposición a drogas.

Todos los sujetos controles aprobaron un consentimiento informado y acuerdo de confidencialidad de los datos, en el caso de los menores pertenecientes a CONIN, se contó con la autorización y aprobación de un acuerdo de confidencialidad de los datos por parte de la directora de CONIN Valparaíso.

Se clasificó a los sujetos en estudio según:

- Sexo: femenino o masculino.
- Edad gestacional: “Recién nacido de pre término” (RNPrT), con menos de 37 semanas; “recién nacido de post-término” (RNPT), con más de 42 semanas de gestación, y “recién nacido de término” (RNT), entre 37 y 42 semanas de gestación.
- Peso, longitud y circunferencia cefálica: Se evaluaron según las curvas de crecimiento intrauterino de los Dres. Pittaluga y Alarcón para la población chilena¹⁷.
- Datos de crecimiento post-natal: se clasificaron según indicadores peso/talla, talla/edad, peso/edad y circunferencia cefálica/edad hasta los seis meses de vida¹⁸.
- Para la determinación de la curva de crecimiento se calculó el puntaje Z en base a la fórmula:

$$\frac{\text{Valor observado} - \text{Valor promedio}}{\text{Desviación estándar}}$$

Se consideró una desviación estándar de +1 si el valor observado estaba sobre la media, y -1 si estaba bajo la media, expresándose como valor absoluto.

Análisis estadístico: Se aplicó análisis T-student independiente por grupos, utilizando el software STATISTIC 7.0 (USA), comparando las variables antropométricas del nacimiento y post-natal de los indicadores peso/talla, peso/edad, talla/edad, y circunferencia cefálica/edad obtenidos de los datos recolectados en sujetos expuesto y no expuestos, utilizando como parámetro de comparación la mediana de los estándares de crecimiento para niños de la OMS¹⁸, para cada indicador. Se consideró una significancia estadística con un valor $p \leq 0,05$.

Resultados

La tabla II muestra la clasificación de los recién nacidos según edad gestacional, donde ambos sexos muestran diferencias entre los grupos, observándose que en los expuestos los recién nacidos de pre-término son en promedio más del 30%, llegando a el 25% en caso de los varones, y 37,9 % en mujeres, mientras que en el grupo no expuesto el promedio llega a un 8 % obteniéndose una cifra máxima para el caso de los varones del orden del 10,3 %. En ambos grupos no se encontró recién nacidos de post-término con más de 42 semanas de gestación.

Además, se presenta el crecimiento intrauterino al nacer, excluyendo a los sujetos nacidos con menos de 37 semanas gestacionales. El grupo expuesto tuvo sobre un 37% de sujetos pequeños para la edad gestacional en ambos sexos, mientras en el grupo no expuesto sobre el 85% clasificó como adecuado para la edad gestacional, teniendo un porcentaje en promedio menor al 5% de sujetos pequeños para la edad gestacional.

Tabla II

Distribución de los recién nacidos según edad gestacional y crecimiento según edad gestacional y sexo.

Variable		Mujeres				Varones			
		Expuestos		No Expuestos		Expuestos		No Expuestos	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Clasificación del recién nacido según edad gestacional	Pre-término	11	37,9	2	5,7	8	25,0	4	10,3
	Término	18	62,1	33	94,3	24	75,0	35	89,7
	Post-término	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Clasificación del crecimiento al nacer según edad gestacional (EG)	Pequeño	7	38,9	2	6,1	9	37,5	1	2,9
	Adecuado	11	61,1	29	87,9	15	62,5	32	91,4
	Grande	0	0,0	2	6,1	0	0,0	2	5,7

El promedio de talla al nacer de los sujetos pertenecientes a CONIN fue $47,6 \pm 2,5$ cm siendo el promedio del grupo control de $49,7 \pm 2,1$ cm, según esto la clasificación de la talla en CONIN fue talla baja en más del 50% de los casos, mientras en sujetos no expuestos sólo llegó a un 15% como valor máximo. El peso de los recién nacidos del grupo CONIN fue $2890 \pm 468,3$ g mientras los sujetos del grupo control alcanzaron 3385 ± 410 g clasificando al grupo de CONIN en un 43% como peso insuficiente y a un 19,5% como bajo peso de nacimiento, en cambio en el grupo no expuesto un 76,5% clasificó como peso normal.

Ambas variables, peso y talla, presentaron diferencias estadísticamente significativas (*t*-Student por grupo $p < 0.001$).

Por otra parte, la circunferencia cefálica tuvo un comportamiento distinto según sexo, en el caso de las mujeres el promedio fue de $33 \pm 1,7$ cm en el grupo expuesto, lo cual fue significativamente diferente del grupo no expuesto a drogas, con $34,7 \pm 1,7$ cm (*t*-Student por grupo $p < 0.001$). Mientras que en varones fue $33 \pm 2,7$ cm, siendo en el grupo control de $34,4 \pm 2,7$ cm. En ambos sexos el grupo expuesto presentó al menos un 30% de sujetos con microcefalia, versus un 14,5% en el grupo no expuesto a drogas.

Crecimiento

El aumento de la talla en relación a la edad (Figura 1A y 1B) en los sujetos no expuestos presenta resultados muy similares a la referencia antropométrica según OMS 2006. A diferencia del grupo expuesto que presentan una curva de crecimiento en talla significativamente inferior al grupo control ($p < 0.01$), desde el nacimiento hasta los 5 meses en el caso de las mujeres y hasta los 6 meses para los varones.

Respecto al aumento de peso y talla en relación a la edad (Figura 1C y 1D), en el grupo control es muy similar a los estándares antropométricos de la OMS

2006, superando la mediana desde el tercer mes. En cambio, el grupo expuesto presenta una curva de peso para la edad bajo la mediana, siendo significativamente diferentes ambos grupos, desde el nacimiento hasta los seis meses de vida ($p < 0.01$).

En cuanto al crecimiento cefálico en relación a la edad (figura 1E y 1F) puede apreciarse que entre las mujeres de ambos grupos no existen diferencias significativas, con excepción de los dos primeros meses de vida, donde las niñas de CONIN poseen una circunferencia cefálica de menor tamaño que las niñas del grupo control. En el caso de los varones se pueden ver diferencias claras, especialmente desde el segundo mes de vida, donde los sujetos controles superan la mediana de la referencia antropométrica OMS¹⁸, y los sujetos expuestos están siempre bajo ella, presentando diferencias significativas entre ambos grupos a partir del segundo mes ($p < 0.01$).

Canal de crecimiento

La figura 2A y 2B han sido creados en base a puntaje Z. Muestran el promedio de la normalidad, la que se asigna con puntaje cero, y esta comprende entre -1 y +1 para los indicadores peso-edad (PE), peso-talla (PT). En el caso del indicador talla-edad (TE) este rango comprende entre -2 y +2.

Se puede apreciar en el grupo CONIN que los indicadores PE y PT se mantienen bajo el puntaje -0,5 desde el nacimiento hasta el sexto mes de vida, llegando a puntajes de -1,88 y -1,85, cercanos a clasificar como talla baja. Mientras que el indicador PT, se mantiene la mayoría de los meses sobre el puntaje -0,25.

También se aprecia un cambio en el canal de crecimiento, que se inclina a la normalidad para los tres indicadores mencionados desde el quinto mes de vida.

En los sujetos del grupo control todos los indicadores se ubican sobre el puntaje 0, a excepción del indicador TE, desde el segundo al cuarto mes de vida, sin llegar a puntajes alejados de la norma.

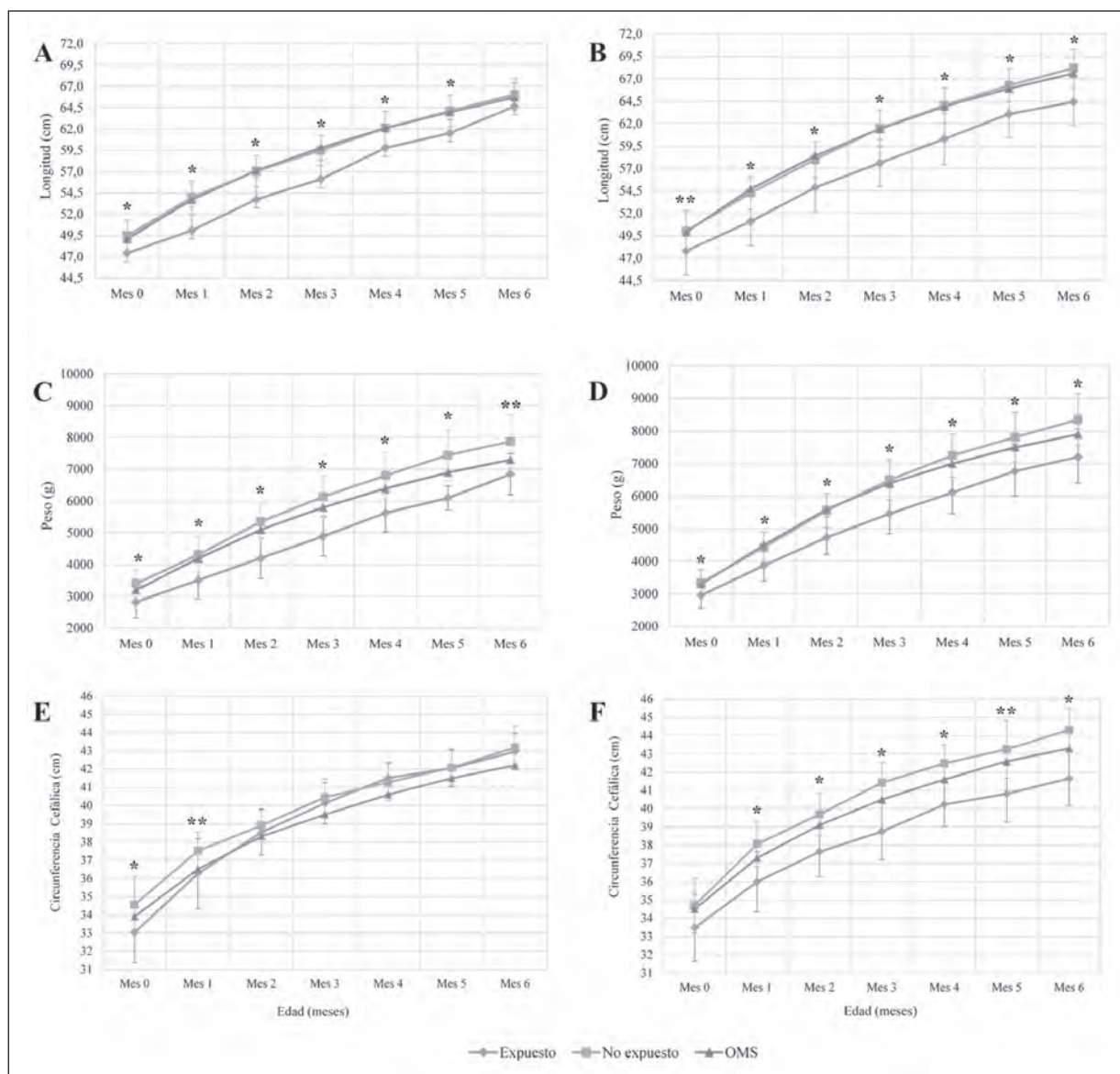


Fig. 1.— Cambios en crecimiento de sujetos expuestos a drogas, no expuestos y estándares antropométricos OMS 2006. A: Longitud en mujeres (n expuestos=14; n no expuesto=20); B: Longitud en varones (n expuestos = 32; n no expuesto = 34); C: Peso en mujeres (n expuestos =14; n no expuesto = 20); D: Peso en varones (n expuestos = 32; n no expuesto = 34); E: Circunferencia cefálica en mujeres (n expuestos = 14; n no expuesto = 19); F: Circunferencia cefálica en varones (n expuestos = 26; n no expuesto = 29). Valores expresados como promedio \pm DE. *t-Student por grupo $p < .001$. **t-Student por grupo $p < .01$.

Según el comportamiento del canal de crecimiento en ambos grupos se puede diagnosticar su estado nutricional. En este caso, los sujetos no expuestos se consideran como lactantes menores eutróficos, pues todos los indicadores se encuentran dentro de los parámetros de normalidad.

El grupo CONIN, en cambio, es posible diagnosticarlo como lactantes menores en “en riesgo de desnutrición” debido a que el indicador PE es inferior al puntaje -1 desde el primer hasta el cuarto mes de vida, presentando al igual que los otros indicadores una tendencia a la normalidad a partir del quinto mes. En cuanto a la talla, son clasificados como talla nor-

mal. Sin embargo, al compararlos con el grupo control muestran una tendencia a la talla baja en la mayoría de los meses evaluados.

Discusión

El tráfico, consumo y adicción a las drogas es un problema de salud pública en Chile que repercute en la salud de los consumidores y posee consecuencias individuales y sociales⁴. En el caso de las mujeres, el consumo coincide con una edad de mayor fertilidad, que condiciona mayor riesgo de embarazos en simul-

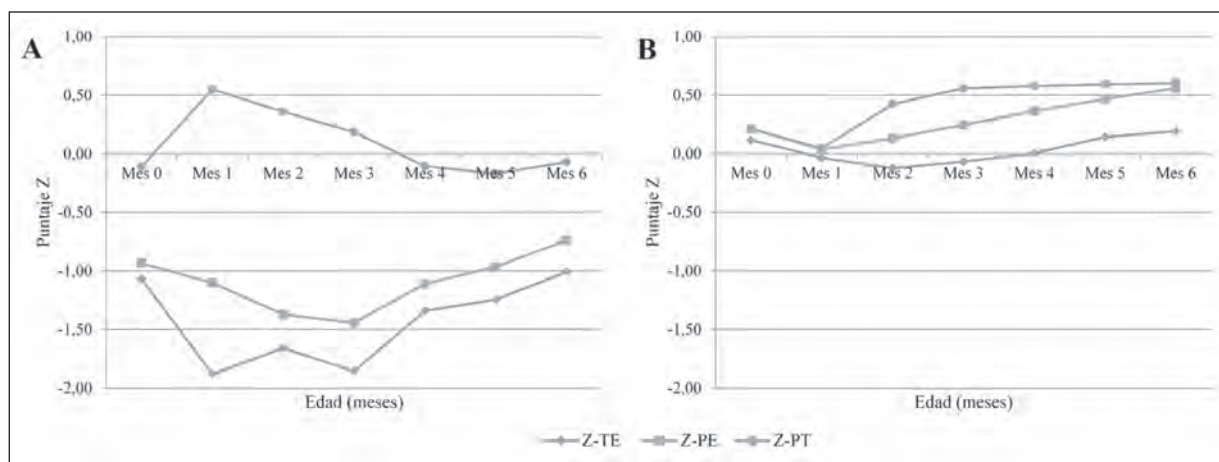


Fig. 2.— Canal de crecimiento peso para la edad (PE), talla para la edad (TE) y peso para la talla (PT), según puntaje Z de sujetos expuesto a drogas y no expuestos. A: Canal de crecimiento sujetos expuestos (n promedio = 23) B: Canal de crecimiento sujetos no expuestos (n promedio = 27). Valores expresados como promedio.

taneidad al abuso de drogas. Durante el embarazo, las drogas de consumo materno se traspasan al feto a través de la placenta, causando la exposición y adicción cuando el consumo es reiterado⁸.

El presente estudio buscó caracterizar el canal de crecimiento de niños desde recién nacidos hasta los seis meses de edad, incluyendo a hijos de madres que consumieron drogas durante el periodo prenatal provenientes de CONIN, y sujetos sin exposición a drogas atendidos en Centros de Salud de Valparaíso.

Una vez comparados los resultados a través de la caracterización del crecimiento, se observan diferencias significativas entre ambos grupos, siendo el grupo CONIN quien obtiene resultados con tendencia al déficit en las variables de edad gestacional, peso, talla y circunferencia cefálica, desde el nacimiento hasta los seis meses de edad.

La presente investigación demuestra que en los antecedentes de nacimiento, el grupo CONIN obtuvo mayor número de recién nacidos de pretérmino, mayor tendencia a las categorías de bajo peso nacimiento, peso insuficiente, talla baja, microcefalia y pequeños para la edad gestacional, como también una curva de crecimiento deficitaria. Estos resultados son concordantes con varias revisiones sistemáticas y metódicas que intentaron pesquisar la misma problemática^{10,19}. En una revisión donde se recopilaban investigaciones sobre el efecto del consumo prenatal de drogas, se determinó que este último se asocia a una significativa disminución del peso, longitud y circunferencia cefálica en recién nacidos¹⁹. Antecedentes de la literatura que datan desde la década del 70 hasta la actualidad, describen que la exposición a cocaína, alcohol y nicotina durante el periodo prenatal disminuye el crecimiento intrauterino, afectando la ganancia de peso, crecimiento en talla y circunferencia cefálica¹⁰. En cuanto al tabaco, se reconoce como factor de riesgo de bajo peso al nacer y restricción de crecimiento intrauterino²⁰, de igual modo ocurre con el alcohol, que in-

cluso en cantidades moderadas se asoció a una disminución en el tamaño de nacimiento. A diferencia de los anteriores, la marihuana, al no ser mezclada con otras drogas, no presentó asociación con el crecimiento fetal²¹. En referencia a la cocaína, un estudio de Bandstra y cols.¹⁹, asocia el uso de cocaína durante el periodo del embarazo, con una baja ganancia de peso, longitud y circunferencia cefálica, resultando en individuos de bajo peso y pequeños para la edad gestacional al nacer. Además se la relaciona con una mayor incidencia de partos prematuros.

Por otra parte, existen también otros estudios con resultados controversiales. Por ejemplo, un estudio retrospectivo que recopiló las fichas clínicas de 13 sujetos atendidos en un hospital público español con exposición a drogas durante el periodo gestacional, concluyó que más del 60% de los sujetos fueron de término, y presentaron parámetros antropométricos normales y adecuados según su edad gestacional. Resulta interesante que el mismo estudio también concluyó que no todas las adicciones maternas se reflejan en los test de orina realizados al recién nacido⁷.

La existencia de efectos a largo plazo, causados por la exposición prenatal a cocaína, ha sido mencionada en una revisión de seis estudios donde se estimaron los efectos sobre el crecimiento en edad preescolar, concluyéndose que existía una disminución de la velocidad de crecimiento, principalmente en peso y circunferencia cefálica²². Esto concuerda con los resultados de un estudio longitudinal realizado por Richardson y cols.²³, donde se realizaron mediciones antropométricas en hijos, hasta los 10 años de edad, de madres co-cainómanas. Se demostró que, al compararlos con una muestra de individuos no expuestos, las mediciones de peso, talla y circunferencia cefálica realizadas en los años 7 y 10, fueron significativamente menores.

En este estudio no pretendemos establecer una relación de causa-efecto de la exposición a drogas durante el periodo intrauterino y las alteraciones en el

crecimiento observadas en los sujetos provenientes de CONIN, ya que existen otros factores que podrían también contribuir a las alteraciones en estos parámetros. La literatura también ha descrito diferencias en el crecimiento de niños (2 meses a 6 años) institucionalizados con respecto a niños no institucionalizados, observándose curvas de crecimiento con tendencia al déficit en la talla, peso y circunferencia cefálica de los individuos internados en hogares, orfanatos u otros similares²⁴. Esto se ha relacionado con una falta de calidad y cantidad de alimentos, apoyo emocional inadecuado y mayor índice de depresión²⁴. Además, hay estudios que relacionan la pertenencia a estratos socio-culturales bajos con el retraso del crecimiento intrauterino, lo que se refleja en la antropometría del nacimiento, que se hace independiente de la nutrición que se reciba en los meses posteriores, describiéndose una alteración en el crecimiento hasta los seis meses de vida²⁵.

La adicción a una o más drogas, que no cesa durante el embarazo, determina una ingesta alimentaria deficiente y/o de menor calidad, experimentándose frecuentemente pérdidas de peso severas²⁶, lo cual afecta la biodisponibilidad de nutrientes para el feto en desarrollo, y en consecuencia el crecimiento intrauterino⁹. Por último, en relación al peso y la talla, el tamaño corporal de los padres es un factor influyente en la antropometría de los hijos. La talla materna se asocia con la longitud y el índice ponderal del hijo al nacer. Asimismo, para los primeros seis meses de vida, la velocidad de crecimiento en altura del niño se asocia con la estatura materna, mientras que la velocidad de aumento de peso se asocia con el índice de masa corporal (IMC) paterno²⁷.

El consumo de drogas en gestantes es una realidad en Chile, y sus efectos sobre el individuo en formación han sido poco investigados. Hay solo dos estudios previos sobre el tema asociados a la drogadicción de pasta base de cocaína durante el embarazo, concluyendo que los niños expuestos tenían menor peso de nacimiento, 3 veces mayor riesgo de ser prematuros, y cuatro veces mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional, además de mayor prevalencia de desnutrición y retardo del crecimiento que los niños no expuestos a drogas durante el periodo fetal^{14,28}.

Este estudio al ser retrospectivo, posee sin duda algunas carencias inherentes a la recolección de datos, en relación a la profundidad y especificidad de los mismos. Por ejemplo no encontramos descripciones detalladas acerca del tipo de droga a la que los sujetos estuvieron expuestos, tiempo de exposición y dosis utilizada. Por otra parte, tampoco se logra determinar el uso simultáneo o no de más de una droga. Además, la muestra total de individuos por grupo expuesto y no expuesto presenta una variación a lo largo del tiempo, debido a la irregularidad en la obtención de datos antropométricos periódicos, lo cual se ve acentuado a partir del sexto mes, lo que dificulta hacer un mayor seguimiento de estos niños por un lapso más prolongado.

A nivel nacional es necesario realizar una descripción más detallada, que incluya las características antropométricas de manera prospectiva y longitudinal, con el fin de caracterizar los efectos de la exposición fetal a drogas sobre el crecimiento más allá de los 6 meses de vida, y sobre las conductas alimentarias de estos individuos ya que, según la literatura, tienden a ser hiperactivos, con mayor apetito, presentando algunos, además, un estado hipermetabólico asociado al síndrome de abstinencia, lo que se presume conlleva a una baja ganancia de peso durante el periodo de lactancia²⁹. El retardo del crecimiento intrauterino observado en los individuos expuestos a drogas durante el periodo fetal condiciona sujetos pequeños para la edad gestacional, que experimentan un rápido crecimiento postnatal “catch-up”, a partir del año de edad, alcanzando la normalidad principalmente en el peso. Dicha ganancia de peso no es igual en todos los tejidos del cuerpo, aumentando mayormente la cantidad de grasa que poseen, lo cual condiciona un mayor riesgo de obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares durante la adultez³⁰, lo cual ha sido previamente explicado por la hipótesis del fenotipo ahorrador^{31,32}.

Finalmente, es factible que los resultados obtenidos en este estudio sean replicables en sujetos expuestos a drogas durante el periodo prenatal, pertenecientes a otras instituciones, como hogares de menores, internados, o instituciones de acogida de niños con alto riesgo social. Por lo tanto, en Chile y otros países se hace necesario y urgente impulsar políticas de salud pública que pongan énfasis en la prevención del consumo de drogas, particularmente durante el periodo perinatal, con la finalidad de contribuir a disminuir algunos factores de riesgo que favorezcan, a largo plazo, el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles debido a malnutrición.

Financiamiento

Trabajo financiado por el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología de Chile. Proyecto FONDECYT 1130106.

Referencias

1. UNGASS. (8-10 de Junio de 1998). *United Nations Drug Control: General Assembly Special Session on the World Drug Problem*. Recuperado el 8 de Julio de 2014, de <http://www.undrugcontrol.info/en/un-drug-control/ungass/item/2242-ungass-resolutions-on-the-world-drug-problem>.
2. The United Nations Office on Drugs and Crime. (2014). *World Drug Report*. Nueva York: United Nations Publication.
3. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol. (2012). *Décimo Estudio Nacional de Drogas en la Población General de Chile*. Santiago, Chile.
4. Ministerio del Interior. (2009). *Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2018*. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes, Santiago.

5. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol. (2014). *Informe Semestral Programa Planes de Tratamiento y Rehabilitación De Personas con Problemas derivados del Consumo de Drogas Ilícitas u otras Sustancias Estupefacientes o Psicotrópicas*. Informe Primer semestre año 2014, Santiago, Chile.
6. Fajardo F, Olivás M. Abuso fetal por consumo materno de drogas durante el embarazo. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2010; 27(1): 9-15.
7. Panisello C, Valls, R. Estudio del impacto de las drogodependencias maternas en los recién nacidos. *Ágora de Enfermería* 2011; 15(3): 116-124.
8. Zayas R, Cabrera U, Dinorah, S. Drogas de abuso. De la embriogénesis a la adolescencia. *Revista Cubana de Farmacología* 2006; 40(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000200011&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1561-2988.
9. Joya J, Vall O, García O. *Valoración de la exposición pasiva a sustancias de abuso en población pediátrica mediante el uso de matrices biológicas no convencionales*. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, Departament de Bioquímica y Biología Molecular, Barcelona 2012. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/98397/jjc1de1.pdf?sequence=1>
10. Díaz S, Smith L. Drug exposure and intrauterine growth. En V. R. Preedy (Ed.) *Handbook of growth and growth monitorin in health and disease* 2012 (págs. 235-261). Springer.
11. Menai M, Heude B, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Charles M-A y cols. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother-child cohort study. *Reproductive Toxicology* 2012; 34(4): 622-627.
12. Kim Y, Ha E-H, Park H, Ha M, Kim Y, Hong Y-C, y cols. Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *NeuroToxicology* 2013; 35: 15-22.
13. Llanos MN, Ronco AM. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reprod Toxicol* 2009; 27(1):88-92.
14. Mena R, Corvalán S, Bedregal P. Gastos en salud de hijos de consumidores de pasta base de cocaína. *Revista médica de Chile* 2002; 130(11): 1241-1248.
15. Narkowicz S, Płotka J, Polkowska Z, Biziuk M, Namiesnik J. Prenatal exposure to substance of abuse: A worldwide problem. *ELSVIER, Environment International* 2013; (54): 141-163.
16. Ruoti M, Ontano M, Calabrese E, Airaldi L, Gruhn E, Galeano J y cols. Uso y abuso de drogas durante el embarazo. *Mem Inst Investig Cien Salud* 2009; 5(2): 32-44.
17. Milad M, Novoa J, Fabres J, Sanamé M, Aspíllaga C. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. *Rev Chil Pediatr* 2010; 81(3):264-274.
18. World Health Organization. (2006). *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development*. Geneva.
19. Bandstra E, Morrow C, Mansoor E, Accornero V. Prenatal Drug Exposure: Infant and toddler outcomes. *Journal of Addictive Diseases* 2010; 29: 245-258.
20. American academy of pediatrics, Committee on Drugs. Use of Psychoactive Medication During Pregnancy and Possible Effects on the Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2000; 105(4):880-887.
21. Behnke M, Smith V. Prenatal substance abuse: Short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 2013; 131: e1009-1024.
22. Behnke M, Eyley F, Warner T, Wilson C, Hou W, Wobie K. Outcome from a prospective, longitudinal study of prenatal cocaine use: Preschool development at 3 years of age. *Journal of Pediatric Psychology* 2006; 31(1): 41-49.
23. Richardson G, Goldschmidt L, Larkby C. Effects of prenatal cocaine exposure on growth: A longitudinal analysis. *Journal of Pediatrics* 2007; 120: e1017-1027.
24. Miller L. The growth of children in institutions. En *Handbook of growth and growth monitorin in health and disease* (2012: págs. 709 - 720). Boston: Springer.
25. Bergard S, Bergard JB, Krebs NF, GarcésA, Miller L, Wetscott J y cols. Newborn length predicts early infant linear growth retardation and disproportionately high weight gain in a low-income population. *Early Human Development* 2013; 89(12): 967-972.
26. Cowan J, Devine C. Food, eating, and weight concerns of men in recovery from substance addiction. *Appetite* 2008; 50(1): 33-42.
27. Botton J, Heude B, Maccario J, Borys J-M, Lommez A, Ducimetière P, the FLVS study group. Parental body size and early weight and height growth velocities in their offspring. *Early Human Development* 2010; 86(7):445-450.
28. Mena M, Navarrete P, Corbalán S, Bedregal P. Drogadicción embriofetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo. *Revista médica de Chile* 2000; 128(10): 1093-1100.
29. Greene C, Goodman M. Neonatal abstinence syndrome: Strategies for care the drug-exposed infant. *Neonatal Network* 2003; 22(4):15-25.
30. Ornoy, A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive Toxicology* 2011; 32(2): 205-212.
31. Heindel J, vom Saal F. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 304(1-2):90-96.
32. Halliday H. Neonatal management and long-term sequelae. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2009; 9:871-880.



Original/*Pediatría*

Dislipidemias en escolares chilenos: prevalencia y factores asociados

Salesa Barja Yáñez¹, Pilar Arnaiz Gómez¹, Luis Villarroel Del Pino², Angélica Domínguez de Landa², Oscar Castillo Valenzuela³, Marcelo Farías Jofré⁴ y Francisco Mardones Santander²

¹Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría. ²Departamentos de: Salud Pública. ³Nutrición Diabetes y ⁴Metabolismo y de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Introducción: Las dislipidemias son un factor de riesgo cardiovascular clave, en aumento ya desde la niñez. El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia, tipo de dislipidemias y factores asociados, en una población de niños chilenos.

Métodos: Estudio transversal en escolares de Santiago de Chile (2009-2011). Se realizó antropometría, encuesta de antecedentes familiares a los padres y de actividad física a los niños. En muestra sanguínea de ayunas se midió perfil lipídico, glicemia e insulinemia.

Resultados: Se reclutaron 2900 escolares de 11,42±0,97 años de edad, 52% mujeres, todos euglicémicos. Según IMC, 22,5% tenía sobrepeso y 15,3% obesidad. Al considerar los límites recomendados para cada lípido, 69,3% se encontraba en rango aceptable, 19,2% en riesgo y 11,5% en alto riesgo cardiovascular. En total, 32% de la población presentó alguna forma clínica de dislipidemia: Hipertrigliceridemia aislada (9,4%), Bajo C-HDL (7,6%), Hipercolesterolemia aislada (4,9%), Dislipidemia aterogénica (6,24%) y Dislipidemia mixta (3,9%). Excepto la hipercolesterolemia aislada, las demás dislipidemias fueron más frecuentes en las niñas (36,2% vs. 27,4%, p<0,0001). El menor C-HDL se asoció al sedentarismo y a la menor frecuencia de actividad física. En regresión logística múltiple, el estado nutricional fue el factor asociado más gravitante, con menor influencia de: edad, sexo, obesidad central, resistencia insulínica y antecedente de factores de riesgo parental cardiovascular. Conclusiones: En esta muestra poblacional de escolares chilenos se encontró una alta prevalencia de dislipidemias asociadas principalmente al exceso de peso.

(Nutr Hosp. 2015;31:2079-2087)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8672

Palabras clave: *Colesterol. Dislipidemia. Pediatría. Riesgo cardiovascular.*

Correspondencia: Dra. Salesa Barja
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lira 85, 5° Piso, Santiago, Chile.
Dirección electrónica: sbarja@puc.cl

Recibido: 29-I-15.

Aceptado: 20-II-15.

DYSLIPIDEMIAS IN SCHOOL-AGE CHILEAN CHILDREN: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS

Abstract

Introduction: Dyslipidemias are a key cardiovascular risk factor, and are increased since early childhood. The objective of this study was to describe the prevalence, characteristics of dyslipidemias and associated factors in a population of Chilean children.

Methods: Cross-sectional study done in school-age children from Santiago, Chile (2009-2011). Parents answered questions about family medical history and children answered questions about physical activity. Anthropometry was performed and in a blood sample (12 hours fast) lipid profile, glycemia and insulinemia were measured.

Results: We recruited 2900 euglycemic children, 11.4±0.97 years old, 52% girls. According to BMI, 22.5% were overweight and 15.3% had obesity. Considering recommended cut-off points for lipids, 69.3% were in acceptable range, 19.2% at risk and 11.5% at high cardiovascular risk. In total, 32% of the population had any clinical form of dyslipidemia: Isolated hypertriglyceridemia (9.4%), low HDL-C (7.6%), isolated hypercholesterolemia (4.9%), atherogenic dyslipidemia (6.24%) and mixed dyslipidemia (3.9%). Except for isolated hypercholesterolemia, dyslipidemias were more frequent in girls (globally 36.2% vs. 27.4%, p<0.0001). Low HDL-C was associated with sedentary lifestyle. In multiple logistic regression analysis, nutritional status was the most important associated factor, with less influence of age, sex, central obesity, insulin resistance and history of parental cardiovascular risk factors. Conclusions: In this population of Chilean school-age children, we found a high prevalence of dyslipidemia, and the principal determinant was weight excess.

(Nutr Hosp. 2015;31:2079-2087)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8672

Key words: *Cholesterol. Dyslipidemia. Pediatric. Cardiovascular risk.*

Abreviaturas

- CT: Colesterol total.
C-LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
C-HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
TG: Triglicéridos.
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.
IMC: Índice de Masa Corporal.
IM: Infarto miocárdico.
AVE: Accidente vascular encefálico.
TC: Total colesterol.
LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol.
HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol.
TG: Triglycerides.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en la población adulta chilena: correspondieron a 27,1% en el año 2011¹. La aterosclerosis es el factor etiopatogénico principal; se inicia en la edad pediátrica y en su génesis confluyen factores genéticos y ambientales². Dentro de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se encuentran las dislipidemias, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2. Estas enfermedades junto a obesidad central constituyen el Síndrome Metabólico que ya está presente en la niñez y se asocia a aterosclerosis temprana (3-5). La hipercolesterolemia y en especial la elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es fundamental en la constitución de la placa aterosclerótica y es el más importante FRCV⁶.

En general, las hiperlipidemias se producen por un aumento en la producción de lipoproteínas o por su inadecuada remoción del plasma, sea por causas primarias (genéticas) o secundarias. Dentro de las primeras se encuentran la Hipercolesterolemia Familiar, la Hipercolesterolemia Poligénica, la Hiperlipidemia Familiar Combinada, Hipertrigliceridemia Familiar, Hiperquilomicronemia Familiar y el Déficit de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). Las secundarias pueden serlo a enfermedades (obesidad, diabetes, hipotiroidismo, nefropatías, hepatopatías) o a factores exógenos (dietéticos, alcoholismo, tabaco o ingesta de medicamentos)⁷.

En la práctica clínica, de acuerdo al lípido sanguíneo que se encuentre alterado, se distinguen las dislipidemias aisladas y las mixtas. La mayoría ocurre en pacientes con predisposición genética, cuya expresión se ve favorecida por factores ambientales, siendo infrecuentes las causas puras de uno u otro tipo⁸. Según la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, 45,4% de los adultos chilenos presenta bajo C-HDL, 38,5% hipercolesterolemia, 31,2% hipertrigliceridemia y 22,7% C-LDL elevado⁹.

En la niñez ha sido difícil consensuar la definición de dislipidemias, principalmente porque las concentra-

ciones de lípidos sanguíneos varían durante este período, por lo cual los puntos de corte se han definido mediante distribución percentilar según la edad. Para facilitararlo, un panel de expertos ha recomendado recientemente puntos de corte absolutos, basados en una referencia de población norteamericana publicada en 1980^{7,10}. Hemos demostrado una adecuada concordancia con dicha distribución en niños chilenos, excepto para triglicéridos (TG), probablemente por la mayor prevalencia de obesidad en nuestra población¹¹.

Existen escasos reportes referentes a dislipidemias en población pediátrica chilena: en 1990 Casanueva reportó en 552 niños chilenos de 6 a 15 años que 10% tenía Colesterol total (CT) >190 mg/dL, así como en 1992 Mc Coll lo hizo en 152 adolescentes, con CT >200 en 12% y TG >150 mg/dL en 20%^{12,13}. Posteriormente en muestras de menor tamaño o en niños y adolescentes obesos se han descrito frecuencias mayores (14-16). Aunque hemos descrito la prevalencia de la dislipidemia específica asociada al SM en niños¹⁷, se requiere conocer la real magnitud del espectro de este problema en Chile. Ello cobra especial interés por la publicación reciente de las recomendaciones para su detección y tratamiento por un comité de expertos de la Sociedad Chilena de Pediatría¹⁸.

Con la hipótesis de que la prevalencia actual de dislipidemias en niños chilenos ha aumentado y que el principal factor asociado es la obesidad infantil, nos planteamos como objetivo describir la magnitud y características de las dislipidemias de una población pediátrica chilena y estudiar su asociación a algunos factores genéticos y ambientales.

Métodos

El presente análisis se hizo a partir de un estudio transversal en niños de 5°-6° básico de 20 escuelas municipalizadas de Puente Alto, Santiago de Chile (2009-2011), destinado a estudiar el origen prenatal del Síndrome Metabólico, cuya metodología ha sido publicada previamente¹⁷. Se realizó antropometría según normativa y con la referencia CDC-NCHS 2000 se clasificó el estado nutricional utilizando el índice de masa corporal (IMC): Bajo peso < percentil (p) 5, eutrofia p10-84, sobrepeso p85-94 y obesidad p ≥p95¹⁹. Se midió perímetro de cintura según normativa, considerándose como obesidad central cuando fuese >p90 de una referencia internacional²⁰. Se estimó maduración puberal con auto-reporte privado, mediante una serie fotográfica. Se registró la edad, sexo y antecedentes neonatales (edad gestacional, peso y talla al nacer) obtenidos de las bases de datos nacionales del departamento de estadística del Ministerio de Salud de Chile. Se consignó el número de años de educación materna.

Se obtuvo muestra sanguínea con ayuno de 12 horas para medir glicemia (método Gluco-quant, Glucosa/Hexoquinasa, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim,

Alemania) e insulinemia (inmunoensayo quimio-luminométrico directo, ADVIA Centaur® XP. Bayer HealthCare LLC, Kyowa Medex Co, Japón). Se calculó el índice de HOMA y se consideró resistencia insulínica (RI) si era $>p90$ de una muestra de 1.000 niños sanos²¹. El CT, C-HDL y TG se midieron con método enzimático-colorimétrico de un equipo Modular P-800 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), con coeficiente de variación entre 1,3 y 2,5%. Se calculó C-LDL con fórmula de Friedewald, excepto si los TG excedían 400 mg/dL o en presencia de quilomicrones, situaciones en que C-LDL se midió directamente. El C-noHDL se calculó restando el C-HDL al CT. Los análisis se realizaron en el Laboratorio Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, acreditado por la norma internacional ISO 15189.

Los padres respondieron una encuesta auto-aplicada de antecedentes en ellos de colesterol elevado o enfermedad cardiovascular antes de los 55 años: Infarto miocárdico (IM), accidente vascular encefálico (AVE) o trombosis de extremidades inferiores y también sobre antecedentes mórbidos del hijo. Los niños respondieron preguntas sobre respeto del ayuno y dos preguntas sobre actividad física: a) ¿Cuántos días a la semana tienes clase de educación física en la escuela u otro recinto? (\geq tres, dos o \leq uno) y b) ¿Cuántas horas de televisión ves al día? ($<$ dos, dos a cuatro o $>$ cuatro).

Para este análisis se incluyeron los sujetos de 10 a 14 años, con euglicemia de ayunas (60 a 99 mg/dL). Se excluyeron aquellos con enfermedades crónicas, infec-

ciones agudas la semana precedente o que no hubieran reconocido haber cumplido el ayuno indicado.

Las dislipidemias se clasificaron según los hallazgos del perfil lipídico⁸, se utilizaron los puntos de corte detallados en la tabla I⁷ y se definieron las siguientes formas clínicas:

Hipercolesterolemia aislada: CT ≥ 200 y/o C-LDL ≥ 130 , C-HDL ≥ 40 mg/dL, TG < 100 mg/dL (en < 10 años de edad) o < 130 mg/dL (en ≥ 10 años).

Hipertrigliceridemia aislada: CT < 200 , C-LDL < 130 , C-HDL ≥ 40 y TG ≥ 100 mg/dL (en < 10 años) o ≥ 130 mg/dL (en ≥ 10 años de edad).

Bajo C-HDL aislado: CT < 200 , C-LDL < 130 , C-HDL < 40 y TG < 100 mg/dL (en < 10 años) o < 130 mg/dL (en ≥ 10 años de edad).

Dislipidemia mixta: CT ≥ 200 y/o C-LDL ≥ 130 , C-HDL ≥ 40 y TG ≥ 100 mg/dL (en < 10 años) o ≥ 130 mg/dL (en ≥ 10 años de edad).

Dislipidemia aterogénica: CT < 200 , C-LDL < 130 , C-HDL < 40 y TG ≥ 100 mg/dL (en < 10 años) o ≥ 130 mg/dL (en ≥ 10 años de edad).

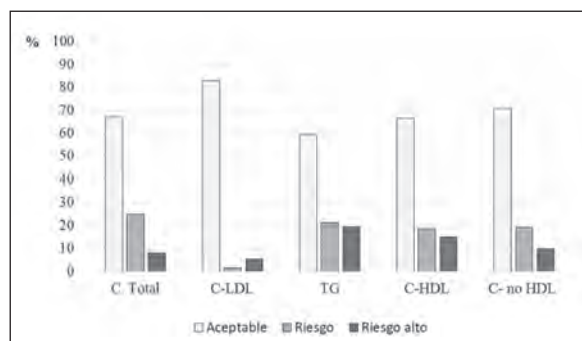
Aspectos éticos: Los padres o sus representantes firmaron un documento de consentimiento informado y los escolares uno de asentimiento informado. El estudio fue aprobado por las comisiones de ética de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, y del Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT). Se cumplió con la Declaración de Helsinki vigente.

Análisis estadístico: Se realizó descripción de las variables numéricas mediante promedio y desviación

Tabla I
Puntos de corte que definen los rangos de lípidos sanguíneos según nivel de riesgo cardiovascular, recomendados por un panel de expertos en 2011⁷

Categoría	CT	C-LDL	TG	C-HDL	C- no HDL
Aceptable	< 170	< 110	< 75 en 0-9años < 90 en 10-19años	> 45	< 120
Riesgo	170 - 199	110 - 129	75-99 en 0-9años 90-129 en 10-19años	40 - 45	120 - 144
Riesgo alto	≥ 200	≥ 130	≥ 100 en 0-9años ≥ 130 en 10-19años	< 40	≥ 145

CT: Colesterol total, C-LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos, C-HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, C-No HDL= (CT) - (C-HDL).



Prevalencia de los rangos de las concentraciones de cada lípido sanguíneo en 2.900 escolares de 10 a 14 años de edad, de la Comuna de Puente Alto, Santiago, Chile 2009-2011.

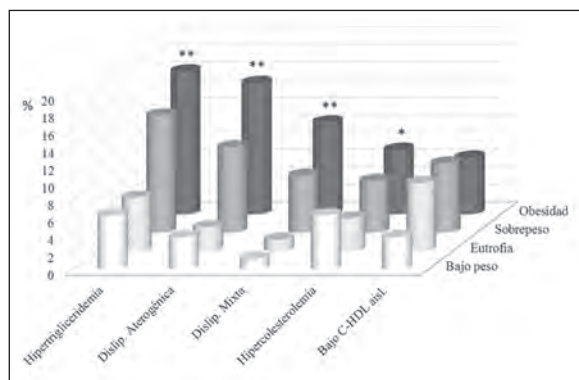
Fig. 1.- C. Total: Colesterol total. C-LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. TG: Triglicéridos. C-HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. C-no-HDL= CT- CHDL. Los puntos de corte están descritos en la tabla I⁷.

Tabla II

Prevalencia de formas clínicas de dislipidemias# en 2900 escolares chilenos de 10-14 años, de la comuna de Puente Alto, total y según sexo.

Dislipidemias		Total (n=2900)	Mujeres (n=1535)	Hombres (n=1365)	p (Chi ²)
Dislipidemias "puras"	Hipercolesterolemia aislada	4,9 %	4,7 %	5,1 %	0,58
	Hipertrigliceridemia aislada	9,4 %	11,0 %	7,5 %	0,001
	Bajo CHDL aislado	7,6 %	8,7 %	6,3 %	0,016
Dislipidemias "mixtas"	Dislipidemia mixta	3,9 %	4,7 %	3,1 %	0,026
	Dislipidemia aterogénica	6,2 %	7,1 %	5,3 %	0,042
Total		32,0 %	36,2 %	27,4 %	<0,0001

Formas clínicas de dislipidemias de acuerdo a los hallazgos en el perfil lipídico, descritas en la sección del Método.



Prevalencia de dislipidemias clínicas según estado nutricional en 2900 escolares chilenos de 10 a 14 años de edad, de la Comuna de Puente Alto. Santiago, Chile 2009-2011.

Fig. 2.- ** $p < 0,0001$ y * $p < 0,01$ (Test de Chi²). Diferencias significativas de niños con sobrepeso u obesidad comparados a los eutróficos y entre sí. No hubo diferencia entre eutróficos y desnutridos para cada categoría clínica de dislipidemia.

estándar (DE) y de las categóricas con número de casos y porcentajes. Se compararon las prevalencias con test de Chi² y Fisher. Se utilizó análisis de regresión logística múltiple-stepwise, para determinar variables asociadas a la presencia de dislipidemias clínicas. Se consideró significativo todo valor $p \leq 0,05$. Se utilizó el programa SSPS-17.

Resultados

Del universo de 5.000 escolares invitados, 3.200 fueron reclutados y 2.900 cumplieron los criterios de inclusión, con edad de $11,4 \pm 0,98$ años. 52,9% eran mujeres (1.535 vs. 1.365 hombres). En cuanto a maduración 20,7% eran pre-púberes (Tanner I) y 77% púberes (37,9% Tanner II, 31,7% Tanner III y 9,7% Tanner IV o V). De acuerdo al estado nutricional 2,8% correspondió a bajo peso, 59,3% a eutrofia, 22,5% a sobrepeso y 15,3% a obesidad. La prevalencia de obesidad central fue de 20,6% y de RI de 23%. El grupo de 300 niños excluidos tenía mayor proporción de hombres, pero era comparable en estado nutricional y escolaridad materna.

Se obtuvo un retorno de 1.685 encuestas respondidas para antecedentes parentales (58%). El colesterol elevado fue reportado por 27% de los padres. Para ECV antes de los 55 años, las respuestas positivas en

los padres fueron: 1,6% AVE, 3,9% trombosis y 4,9% infarto miocárdico. En la encuesta realizada a los niños, se obtuvo 2.840 respuestas. En actividad física (días/semana): 15,9% realizaba tres o más, 30,6% dos y 53,4% uno o menos. En horas de TV/día: 55,04% veía menos de dos, 30,04% dos a cuatro y 14,93% más de cuatro.

Al considerar los puntos de corte descritos (tabla I), se encontró que solamente 966 escolares (33,3%) tenían todos los lípidos en rango aceptable en su perfil lipídico. La prevalencia para cada lípido en forma independiente se observa en la figura 1: en la muestra total, 69,3% se encontraba en rango aceptable, 19,2% en categoría de riesgo y 11,5% en rango de alto riesgo cardiovascular. Como categorías extremas, destaca que 5,4% presentó C-HDL < 35 mg/dL y 0,07% tuvo C-LDL > 200 mg/dL.

La prevalencia total y diferenciada por sexo de las diferentes formas clínicas se observa en la tabla II; destaca que 32% de la población presenta algún tipo de dislipidemia, siendo más frecuente la hipertrigliceridemia aislada (9,3%). Las mujeres presentan mayor prevalencia que los hombres, excepto en el caso de la hipercolesterolemia aislada.

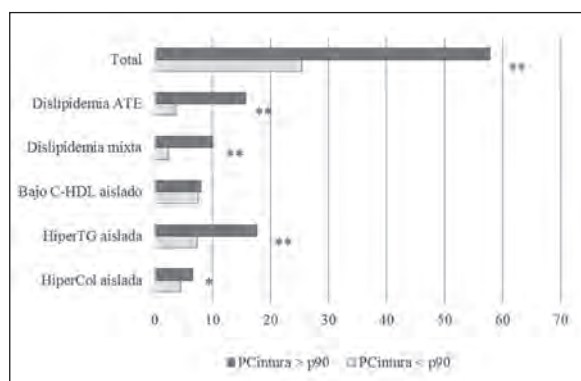
En la figura 2 se observan las diferencias encontradas según el estado nutricional; al aumentar el exceso de peso había mayor prevalencia de hipertrigliceridemia aislada, dislipidemia mixta, dislipidemia aterogé-

Tabla III

Riesgo de dislipidemias en el hijo/a (OR e IC 95%) según el antecedente de factores de riesgo cardiovascular en los padres.

Dislipidemia (+) en el hijo:					
Antecedente (+) padres	Hipercolest. aislada	HiperTG aislada	Bajo C-HDL	Dislipidemia Mixta	Dislipidemia Aterogénica
Colesterol Alto	-	1,43 (0,98-2,10) *p=0,053	-	3,26 (1,83-5,82) *p<0,0001	1,55 (1,00-2,40) *p<0,038
Infarto Miocárdico	-	-	-	-	-
Accidente V. Encefálico	3,75 (1,07-11,85) *p=0,010	-	-	-	3,95 (2,10-7,33) *p<0,0001
Trombosis	-	-	-	-	-

*Test de Chi².



Prevalencia de las formas clínicas de dislipidemia según presencia de obesidad central (P. Cintura >p90), en 2900 escolares de la comuna de Puente Alto, Santiago, Chile, 2009-2011.

Fig. 3.- * Chi² < 0,04 y ** Chi² < 0,0001

nica e hipercolesterolemia aislada. Los niños con bajo peso no se diferenciaban de los eutróficos, salvo en una mayor prevalencia de hipercolesterolemia aislada en los primeros. Agrupando todas las formas clínicas de dislipidemia, en los niños con bajo peso hubo 21,25% (n=17), en los eutróficos 19,20% (n=329), en los con sobrepeso 43,73% (n=286) y en aquellos con obesidad 55,96% (n=249). A la inversa, del total de los dislipidémicos: 1,8% tenía bajo peso, 37% eutrofia, 32%, sobrepeso y 31% obesidad.

Al considerar la distribución de la obesidad, aquellos con obesidad central tuvieron también mayor prevalencia de las dislipidemias, excepto bajo C-HDL aislado (Figura 3).

En cuanto a maduración puberal, los pre-púberes tuvieron mayor prevalencia de hipercolesterolemia aislada (6,8 vs. 4,4%, Chi² p=0,01) y menor de hipertrigliceridemia aislada (7,2 vs. 10%, p= 0,03) respecto de los púberes.

Hubo mayor prevalencia de hipertrigliceridemia aislada en los prematuros (<37 semanas de edad gestacional): 12,2% vs 9,27%, Fisher p=0,048. No se encontró diferencia en relación al peso o talla al nacer, aunque hubo tendencia no significativa a mayor prevalencia de hipertrigliceridemia aislada en los pesos extremos

al nacer: 11,9% en <2.500g, 9,1% en aquellos de 2.500 a 4000g y 11,0% en los de >4.000g, así como mayor prevalencia de bajo C-HDL a mayor peso al nacer: 4,5, 7,6 y 8,3%, respectivamente, (p>0,05).

La tabla III muestra que el antecedente en los padres de algunos FRCV antes de los 55 años se asoció a la ocurrencia de dislipidemia en el hijo.

Los sujetos con RI tuvieron mayor prevalencia de hipertrigliceridemia aislada (14,9% vs. 7,7%, p<0,0001), de dislipidemia mixta (8,7% vs 2,5%, p<0,0001) y dislipidemia aterogénica (15,2% vs. 3,6%, p<0,0001), sin diferencia en bajo C-HDL ni hipercolesterolemia aislada.

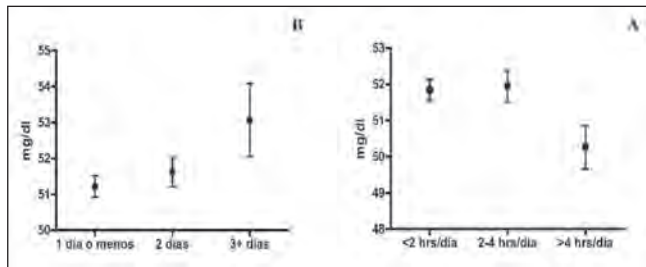
Por último, la figura 4 muestra que los niños que veían más de 4 horas diarias de TV tenían menor concentración de C-HDL que aquellos que veían menos tiempo (50,3±11,7 vs 51,8±12,0 y 51,9±12,6 mg/dL, ANOVA p=0,038) y también mayor prevalencia de bajo C-HDL (10,6% vs 7,0 y 7,1%, ANOVA p= 0,04). Además los niños que practicaban tres o más días de actividad física tenían una concentración de C-HDL mayor que aquellos con un día o menos (53,1±12,6 vs. 51,2±11,9 mg/dL, ANOVA, p= 0,017).

Con el fin de determinar los factores que podrían estar afectando conjuntamente a cada una de las formas

Tabla IV

Análisis de Regresión Logística “paso a paso” para las dislipidemias (variable dependiente), con las variables explicadoras ordenadas según su ingreso al modelo

Dislipidemia	Variables seleccionadas (Modelo 1)	Variables seleccionadas (Modelo 2)
Hipercolesterolemia aislada	Estado nutricional (p=0,010) Edad (p=0,038)	zIMC (p=0,002) HOMA (p=0,024)
Hipertrigliceridemia aislada	Estado nutricional (p<0,0001) Sexo (p=0,010) RI (p=0,036)	P. Cintura (p<0,0001) Edad (p=0,004) Pubertad (p=0,044)
Bajo C-HDL aislado	Edad (p=0,007)	Edad (p=0,007)
Dislipidemia Mixta	Ob. Central (p<0,0001) Estado nutricional (p=0,0002) RI (p=0,005) Antec. padres (p=0,005) Sexo (p=0,016)	P. Cintura (p<0,0001) Antec. padres (p=0,003) Sexo (p=0,013) zIMC (p=0,031)
Dislipidemia Aterogénica	RI (p<0,0001) Ob. Central (p<0,0001) Estado nutricional (p=0,039).	HOMA (p<0,0001) zIMC (p=0,0001)



Promedios (DE) de C-HDL de acuerdo al número de días en que el escolar realiza actividad física a la semana (A) y de horas de televisión al día (B)

Fig. 4.- *ANOVA y test de Bonferroni: A (p=0,017), tres o más días de actividad física vs. Los demás y B (p=0,038), más de 4 horas TV por día vs. Las otras dos categorías.

clínicas de dislipidemias, se realizaron regresiones logísticas “paso a paso” (Tabla IV). Se introdujeron las mismas variables en ambos modelos, pero estado nutricional, perímetro de cintura y resistencia insulínica se expresaron en el primero de modo categórico y en el segundo de modo numérico. Las variables ingresadas fueron: 1) Edad, 2) Sexo, 3) Pubertad: pre-púberes/púberes, 4) Estado nutricional: desnutrición, eutrofia, sobrepeso, obesidad (o puntaje z de IMC), 5) Obesidad central: p<90 y p>90 (o PC en cm), 6) Antecedente (+) familiar padres (cualquiera presente), 7) RI: <p90 y >p90 (o índice HOMA), 8) Actividad física (tres o más, dos y uno o menos días por semana) y 9) Horas televisión (menos de dos horas, dos a cuatro y más de cuatro horas diarias).

Bajo el modelo 1, se debe destacar que la variable EN ayudo a explicar todas las formas de dislipidemias clínicas, excepto la de C-HDL bajo aislado. Además, RI explica hipertrigliceridemia aislada, dislipidemia mixta y dislipidemia aterogénica. Bajo el modelo 2, las variables zIMC y HOMA son las dos seleccionadas para explicar hipercolesterolemia aislada y aterogénica. La dislipidemia mixta, bajo ambos modelos, fue la forma clínica con mayor cantidad de variables explicativas, destacando el antecedente de los padres.

Discusión

En este estudio se demuestra que 32% de una población de escolares chilenos de 10 a 14 años presenta alguna de las formas clínicas de dislipidemias, siendo más frecuentes en el sexo femenino y con alta asociación a la malnutrición por exceso. Es la primera caracterización de este importante factor de riesgo cardiovascular en una población pediátrica de Chile.

En comparación a niños australianos, en nuestra población encontramos la mitad de la prevalencia de CT y C-LDL altos, aunque el doble en TG altos y bajo C-HDL²². Fue similar la proporción de niños con niveles aceptables de CT a un estudio en adolescentes norteamericanos (67%), aunque menor de C-HDL aceptable que otro de Brasil, con 65% y 82%, respectivamente^{23,24}. La heterogeneidad de los puntos de corte dificulta las comparaciones con otros estudios y coincidimos en utilizar la referencia recientemente propuesta por un comité experto⁷. Aunque las diferencias sugieren la influencia de factores étnicos, el exceso ponderal y los hábitos son más gravitantes, estimándose que el 80% de las ECV pueden prevenirse a través de cambios del estilo de vida^{11,25,26}.

Como era esperable, las prevalencias son menores a las de adultos chilenos, pero concuerda en que la hi-

pertrigliceridemia (aislada o no) es la más importante (19,5% en niños y 30% en adultos). Este aumento con la edad sugiere el peso progresivo de componentes ambientales que favorecen la expresión genética, especialmente en dislipidemias relacionadas a mayor disponibilidad de TG circulantes. Lo refrenda la ausencia o el menor efecto sobre el Bajo C-HDL aislado y la hipercolesterolemia pura respectivamente, ambas con mayor influencia hereditaria^{26,27}. Las causas genéticas puras son muy infrecuentes en la niñez, cual es el caso del defecto en los receptores de C-LDL (Hipercolesterolemia familiar) descrito en 0,2% de la población²⁸ y que se presenta habitualmente con C-LDL >200 mg/dL, situación presente solamente en 0,07% de nuestra muestra. Las dislipidemias más frecuentes en la niñez también se asocian a factores ambientales, principalmente obesidad, la cual aumenta las VLDL (principal vehículo de TG), disminuye el C-HDL y favorece la presencia de partículas C-LDL densas, con alta capacidad aterogénica²⁹.

En nuestro estudio el exceso de peso se asoció a todas las dislipidemias, excepto al bajo C-HDL que se relacionó solamente a la edad. Es importante destacar que la obesidad central (representada por el perímetro de cintura elevado) fue significativa en los modelos de regresión logística para las dislipidemias mixta y aterogénica, en ambos casos con mayor poder estadístico que zIMC, lo cual apoya su uso como medida complementaria para detectar riesgo cardiometabólico. Sin embargo, en la niñez se ha reportado variabilidad en la asociación de los diferentes indicadores antropométricos con los factores de riesgo cardiovascular, de modo que tanto la obesidad central (PC) como la total (zIMC) pueden asociarse a marcadores de riesgo de forma independiente y significativa³⁰⁻³³.

La mayor prevalencia de dislipidemias en las niñas coincide con reportes que la han relacionado a diferencias del estado nutricional, cambios puberales y/o de la composición corporal^{24,33,34}. Otros estudios han reportado mayor C-LDL en los hombres^{22,33}.

La relación inversa encontrada entre C-HDL y sedentarismo (representado por las horas de TV) y relación directa con la actividad física, acentúa la importancia de mejorar ambos aspectos como estrategias cardioprotectoras³⁵. Es reconocido su rol en la prevención cardiovascular, puesto que adultos que inician la actividad física en la niñez tienden a mantenerla, con mayor C-HDL y menor C-LDL³⁶. Sin embargo, esta asociación desaparece en el análisis multivariado; es necesario considerar que se trata de actividad física auto reportada y sólo con tres categorías. En nuestra muestra un tercio del grupo con Bajo C-HDL presenta concentraciones muy bajas (<35mg/dL), subgrupo que expresa probablemente un mayor componente genético.

La mayor prevalencia de hipercolesterolemia aislada en los desnutridos en relación a los eutróficos es un fenómeno descrito con frecuencia. Ello podría ser

secundario a un estado adaptativo o “síndrome eutiroideo enfermo”, en que el CT aumenta en respuesta a la disminución de la función tiroidea o corresponder a un efecto tardío de programación metabólica por la desnutrición, parcialmente reversible con la mejoría nutricional^{37,38}.

La relación entre el antecedente de FRCV en los padres y la presencia de algunas dislipidemias en los hijos, así como la fuerte relación al exceso de peso, apoyan la recomendación de realizar tamizaje a estos grupos de riesgo¹⁷. El estudio de los hijos es entonces mandatorio cuando los padres han presentado eventos cardiovasculares o tienen colesterol alto, ya que sus hijos tienen mayor riesgo de dislipidemia aterosclerótica (Bajo C-HDL y TG elevados). Esta combinación es parte del Síndrome Metabólico y constituye una carga significativa de FRCV a esta temprana edad. El realizar tamizaje (*screening*) a los niños según el antecedente parental ha sido discutido por su baja sensibilidad y aunque el tamizaje universal es una estrategia más sensible^{7,27,39}, no es siempre posible en países con limitación en los recursos económicos. De acuerdo a nuestro estudio, el antecedente parental es útil, pero es necesario reconocer que puede subestimar el riesgo, por la menor edad de los padres de niños a estas edades o por desconocimiento del antecedente.

Por otra parte, de acuerdo a nuestros hallazgos, realizar un perfil lipídico a los niños con sobrepeso u obesidad permite detectar a 61% de aquellos con alguna de las formas clínicas de dislipidemia. Sin embargo, deja de lado a los eutróficos, con 37% del total de las mismas y quienes tienen probablemente la mayor representación del componente genético, el cual aunque sea de menor cuantía, contiene un grupo de alto riesgo cardiovascular futuro.

La principal fortaleza de este estudio es que entrega una caracterización detallada de las dislipidemias en una población pediátrica chilena de tamaño significativo, de la cual no se disponía. Fue realizado con metodología confiable en las mediciones de los lípidos y exclusión de los niños sin respeto del ayuno, factor que incrementa significativamente la concentración de los TG. Una posible debilidad es el rango estrecho de edad, aunque cuenta con representación de los diferentes grados de maduración puberal. Si bien corresponde a un grupo homogéneo de clase social media-baja y baja, ello constituye el segmento principal de la población infantil chilena general, de modo que los resultados pueden ser aplicables a ésta.

En conclusión, este estudio muestra una realidad alarmante, en cuanto a que las enfermedades cardiovasculares continuarán siendo la principal causa de muerte en la población adulta chilena, ya que la carga de FR en los niños es muy elevada y tiende al ascenso. Urge mejorar y desarrollar políticas nacionales destinadas a un mejor control de los factores ambientales que favorecen esta tendencia, ya que a diferencia de los genéticos, corresponden a la vasta mayoría y son posibles de revertir.

Agradecimientos

Agradecemos a los niños que participaron, a sus familias y a las autoridades de las escuelas y de la Municipalidad de Puente Alto.

Este proyecto fue financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT, Proyecto n° 1090594).

Referencias

1. INE. Informe anual de estadísticas vitales, 2011. Consultado el 16 de enero de 2014. Disponible: http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/demografia_y_vitales/estadisticas_vitales/estadisticas_vitales.php
2. Mathur KS, Kumar V, Kashyap SK. The Natural History of Coronary Atherosclerosis. *Chest* 1964; 46:70-7.
3. Barja S, Arnaiz P, Acevedo M, Berríos X, Guzmán B, Carvajal J, Cassis B, Navarrete C. Marcadores de aterosclerosis precoz y Síndrome Metabólico en niños. *Rev Med Chil.* 2009; 137:522-30.
4. Arnaiz P, Barja S, Villarroel L, Domínguez A, Godoy I, Castillo O, Farías M, Mardones F. Aterosclerosis subclínica y síndrome metabólico en niños. *Nutr Hosp.* 2013; 28:1587-93.
5. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, Chen W, Srinivasan SR, Daniels SR, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, Berenson GS, Viikari JS, Raitakari OT. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation.* 2010; 122:2514-20.
6. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, MacNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Int Med.* 1971; 74:1-12.
7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011; 128 Suppl 5: S213-56.
8. Verdugo C. Definición y etiopatogenia de las dislipidemias. En: *Dislipidemias en la Práctica Clínica*. Ed. Arteaga E y Pollak F. International Lipid Information Bureau. Comité chileno. *ILIB-Chile Año 2000*. Pg. 83-89.
9. Encuesta Nacional de Salud. *ENS Chile 2009-2010*. Consultado el 21 de enero de 2014. Disponible: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
10. Christensen B, Glueck C, Kwiterovich P, Degroot I, Chase G, Heiss G, Mowery R, Tamir I, Rifkind B. Plasma cholesterol and triglyceride distributions in 13665 children and adolescents: The Prevalence Study of the Lipid Research Clinics Program. *Pediatr Res.* 1980; 14:194-202.
11. Barja S, Barrios X, Arnaiz P, Domínguez MA, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, Salomó M, Farías M, Ferreccio C, Mardones F. Niveles de lípidos sanguíneos en escolares chilenos de 10 a 14 años de edad. *Nutr Hosp.* 2013; 28:719-725.
12. Milos C, Casanueva V, Campos R, Cid X, Silva V, Rodríguez W, et al. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en una población de escolares chilenos: I parte: lípidos séricos en 552 niños y adolescentes de 6-15 años. *Rev Chil Pediatr.* 1990; 61: 67-73.
13. McColl P, Amador M, Díaz M. Colesterol y triglicéridos sanguíneos en adolescentes durante el desarrollo sexual. *Rev Chil Pediatr.* 1991; 62: 14-7.
14. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Berríos X, Guzmán B, Bambs C et al. Arterioesclerosis subclínica, factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes en niños obesos chilenos. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 78: 135-42.
15. Burrows R, Burgueño M, Leiva L, Ceballos X, Guillier I, Gattas V, et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chil.* 2005; 133: 795-804.
16. Corvalán C, Uauy R, Kain J, Martorell R. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:166-74.
17. Barja S, Cordero ML, Baeza C, Hodgson MI. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: Recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2014; 85: 367-377.
18. Mardones F, Villarroel L, Arnaiz P, Barja S, Domínguez A, Castillo O, Farías M, Eriksson JG, Pacheco P. Prenatal growth and metabolic syndrome components among Chilean children. *J Devel Orig Health Dis.* 2012; 3: 237-244.
19. NHANES-2000 CDC Clinical Growth Charts for the United States. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm
20. Fernandez J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004; 145: 439-44.
21. Barja S, Arnaiz P, Domínguez MA, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, Salomó G, Farías M, Goycoolea M, Quiroga T, Mardones F. Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Med Chil.* 2011; 137: 522-30.
22. Bell L, Davis E, Knuiman M, Divitini M, Beilby J, Hunter M, Hung J. Lipids in Australian children: cause for concern? 2005-2007 Busselton Health Study. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48: E172-7.
23. Shay CM, Ning H, Daniels SR, Rooks ChR, Gidding SS, Lloyd-Jones DM. Status of Cardiovascular Health in US Adolescents: Prevalence Estimates from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2005-2010. *Circulation.* 2013; 127:1369-1376.
24. Alves JP, Carvalho PH, Oliveira J, De Oliveira E, Rocha C, Hipo T. Nutritional Status and Lipid Profile of Young Children in Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2013; 59: 54-58.
25. Niinikoski HI, Lagström H, Jokinen E, Siltala M, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari OT, Jula A, Marniemi J, Näntö-Salonen K, Simell O. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation.* 2007; 116:1032-40.
26. Arts J, Fernandez ML, Lofgren IE. Coronary Heart Disease Risk Factors in College Students. *Adv Nutr.* 2014; 5: 177-187.
27. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008; 122:198-208.
28. Hersberger M. Dyslipidemias in children and adolescents. *Clinical Biochemistry.* 2011; 44: 507-508.
29. McCrindle BW, Manlhiot C. Elevated atherogenic lipoproteins in childhood: Risk, prevention, and treatment. *J Clin Lipidol.* 2008; 2:138-146.
30. McNeal C, Wilson DP. Metabolic syndrome and dyslipidemia in youth. *J Clin Lipidol.* 2008; 2: 147-155.
31. Reyes M1, Espinoza A, Rebollo MJ, Moraga F, Mericq V, Castillo-Durán CPC. Mediciones de adiposidad intraabdominal por ultrasonido y factores asociados con riesgo cardiovascular en niños obesos. *Rev Med Chil.* 2010 Feb; 138:152-9.
32. Bauer KW, Marcus MD, El Ghormli L, Ogden CL, Foster GD. Cardio-metabolic risk screening among adolescents: understanding the utility of body mass index, waist circumference and waist to height ratio. *Pediatr Obes.* 2014; Dec17.[Epub ahead of print].
33. Huang RC1, de Klerk N, Mori TA, Newnham JP, Stanley FJ, Landau LI, Oddy WH, Hands B, Beilin LJ. Differential relationships between anthropometry measures and cardiovascular risk factors in boys and girls. *Int J Pediatr Obes.* 2011; 6:e271-82.
34. Marwaha RK, Khadgawat R, Tandon N, Kanwar R, Narang A, Sastry A, Bhadra K. Reference intervals of serum lipid profile in healthy Indian schoolchildren and adolescents. *Clin Biochem.* 2011; 44:760-6.
35. Väistö J, Eloranta AM, Viitasalo A, Tompuri T, Lintu N, Karjalainen P, Lampinen EK, Ågren J, Laaksonen DE, Lakka HM, Lindi V, Lakka TA. Physical activity and sedentary behaviour

- in relation to cardiometabolic risk in children: cross-sectional findings from the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) Study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2014; 26;11:55.
36. LeBlanc AG, Janssen I. Dose-response relationship between physical activity and dyslipidemia in youth. *Can J Cardiol.* 2010; 26:201-5.
 37. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *Journal of Endocrinology.* 2010; 205: 1-13.
 38. FR Alves J, P A Britto R, S Ferreira H, L Sawaya A, M M T Florêncio T. Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: consequences of metabolic programming? *J Pediatr (Rio J).* 2014; 90: 356-62.
 39. Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, McCarthy WF, Sprecher DL. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study. *Pediatrics* 2006; 118: 165-72.



Original/Síndrome metabólico

Association between dietary habits and the presence of overweight/obesity in a sample of 21,385 Chilean adolescents

Patricia Lopez-Legarrea^{1*}, Pedro R. Olivares², Alejandro Almonacid-Fierro², Rossana Gomez-Campos^{2,3}, Marco Cossio-Bolaños^{4,5} and Javier Garcia-Rubio⁶

¹Phaculty of Health Sciences, Universidad Autonoma de Chile, Santiago, Chile. ²Phaculty of Education, Universidad Autonoma de Chile, Talca, Chile. ³Grupo Interdisciplinar de Estudios e Investigación en Ciencias de la salud y deporte. GEISADE. Universidad Autonoma de Chile, Talca, Chile. ⁴Centro de investigación en desarrollo biológico humano. CIDEBIHU. Universidad Católica del Maule, Talca, Chile. ⁵Departament of Physical Activiy Science, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile. ⁶Phaculty of Education, Universidad Autonoma de Chile, Santiago, Chile.

Abstract

Aim: The main aim of the present study was to explore the potential associations between dietary habits and the presence of overweight and obesity in Chilean adolescents.

Methods: For the present study dietary habits of 21,385 Chilean students were analyzed and weight and height assessed, in order to determine potential associations between eating patterns and body mass index (BMI) values.

Results: The majority of participants have lunch and a snack in the afternoon every day a week (81% and 71.2%, respectively), although only a 59.5% have breakfast every day and a 22% have dinner every night. To have breakfast is common for thin and normal weight subjects, but only a half of overweight and obese individuals usually have it. The obese is the group having less dairy products. A 50.2% of all subjects have legumes once or never in a week. Around a 15% have sweets all days and nearly a 50% of all the participants consume fizzy drinks every day of the week. Interestingly, having breakfast was found to be associated with less truancy.

Conclusions: Nutritional education strategies should be carried out within students in Chile, since inadequate dietary habits are related to the higher values of BMI.

(Nutr Hosp. 2015;31:2088-2094)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8598

Key Words: Obesity. Dietary habits. Adolescents. Chile.

ASOCIACIÓN ENTRE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS Y LA PRESENCIA DE SOBREPESO/OBESIDAD EN UNA MUESTRA DE 21.385 ADOLESCENTES CHILENOS

Resumen

Objetivos: El principal objetivo del presente trabajo fue evaluar las posibles asociaciones entre los hábitos dietéticos y la presencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes Chilenos.

Método: Para este trabajo se analizaron los hábitos dietéticos de 21.385 estudiantes Chilenos y se determinaron el peso y la talla, con el fin de explorar posibles asociaciones entre los patrones de alimentación y los valores de índice de masa corporal (IMC).

Resultados: La mayoría de los participantes realiza la toma del almuerzo (81%) y de la merienda (71,2%) todos los días de la semana. Sólo el 59,5% de los encuestados toma desayuno cada día y un 22% cena todas las noches. Desayunar es común entre los sujetos delgados y con peso normal, pero únicamente la mitad de los individuos con sobrepeso u obesidad desayuna habitualmente. Los obesos son el grupo que consume menos productos lácteos. Un 50,2% de todos los participantes nunca toma legumbres o lo hace una vez por semana. En torno a un 15% toma dulces todos los días y casi la mitad de los encuestados ingiere bebidas carbonatadas cada día de la semana. Además, tomar desayuno de forma habitual se asoció inversamente con el absentismo escolar.

Conclusión: Se necesitan llevar a cabo estrategias de educación nutricional entre los estudiantes chilenos, ya que los hábitos dietéticos inadecuados se encuentran asociados con valores más elevados de IMC.

(Nutr Hosp. 2015;31:2088-2094)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8598

Palabras Clave: Obesidad. Hábitos dietéticos. Adolescentes. Chile.

Correspondencia: Patricia Lopez-Legarrea
Phaculty of Health Sciences, Universidad Autonoma de Chile.
Pedro de Valdivia Av, 641.
7500138. Providencia, Santiago. Chile.
E-mail: patricia.lopez@uautonoma.cl

Recibido: 24-XII-14.

Aceptado: 13-I-15.

Abbreviations

BMI: Body Mass Index.

SIMCE: Chilean National Physical Education Survey.

MINEDUC: Chilean Ministry of Education.

Introduction

Excessive body weight has become a major public health issue worldwide since the presence of this disturbance has alarmingly increased in the last decades¹. The global prevalence rates of overweight and obesity among children and adolescents have grown from 4,2% in 1990, to 6,7% in 2010, and this trend is expected to continue in the next years, being estimated in a 9,1% for the year 2020². Similarly, a dramatic increase in the prevalence of overweight and obesity has occurred among children and adolescents in Chile, becoming the country with the highest rates in the Latin America region^{3,4}. This phenomenon represents a challenge for public health, not only because of the associated health problems at the infant age, including both physiological and psychological alterations^{5,6}, but also because of the increased morbid-mortality in later life⁷.

It is well known that obesity is a multifactorial disorder in which onset biological and genetical factors are implicated. However, although genetics predispose to the disease, lifestyles have been evidenced to play a crucial role in the manifestation and later development of this pathology⁸. Among them, a great deal of recent literature has focused on inadequate eating behaviors, together with sedentary patterns⁹. In this sense, some studies have reported the association between energy intake or macronutrient composition and adiposity^{10,11}. Also, some dietary aspects such as, meal frequency or the variety of the consumed food have been revealed to be associated with body weight, body mass index (BMI) or fat mass, among other indicators of overweight/obesity¹².

It becomes a primary necessity to prevent excessive body weight among young people as an important contributor to the multilevel response to the obesity epidemic. Therefore, it is important to detect which factors are triggering this problem in order to counteract them.

Given the presented scenario, the main aim of this study was to explore the potential associations between dietary habits and the presence of overweight and obesity in Chilean adolescents.

Methods

Sample

Food intake habits, anthropometric characteristics and truancy were evaluated in a sample of 29,745 students attending 8th grade, from every Chilean regions, with the exception of Easter Island, Juan Fernandez archipelago and Antarctica. The students were born

between 1996 and 1999. Data were obtained from the 2012 SIMCE (Chilean National Physical Education Survey), carried out by the Chilean Ministry of Education (MINEDUC)¹³. After applying quality criteria, data from 8,360 individuals were excluded and the final sample size considered for the present analyses was $n=21,385$ (10,526 boys and 10,859 girls; Figure 1).

The test was approved by the Chilean Law of Sport 19,712, article 5. Written informed consent was required from every school prior to testing by MINEDUC. Each school was instructed to inform parents and students with a standardized script about the nature and importance of the tests, the assessment date and time, and how to prepare for the test⁴. Students with temporary illness or injury, special needs, physical disabilities or chronic illness were exempt to take the test. The study authors entered a written data use agreement with MINEDUC fulfilling all ethical safeguards¹⁴.

Anthropometric measurements

Body weight and height were assessed with the subjects in their underwear in accordance with validated protocols¹⁵. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a Tanita SC-330, (Tanita corp, Japan). Height was estimated with an aluminum stadiometer (Seca 713 model, Postfach, Germany) to the nearest 1 mm. BMI Values were calculated as the body weight divided by the squared height (kg/m^2). The BMI variable was categorized into thinness, normalweight, overweight and obese according to Cole *et al.* indications^{16,17}.

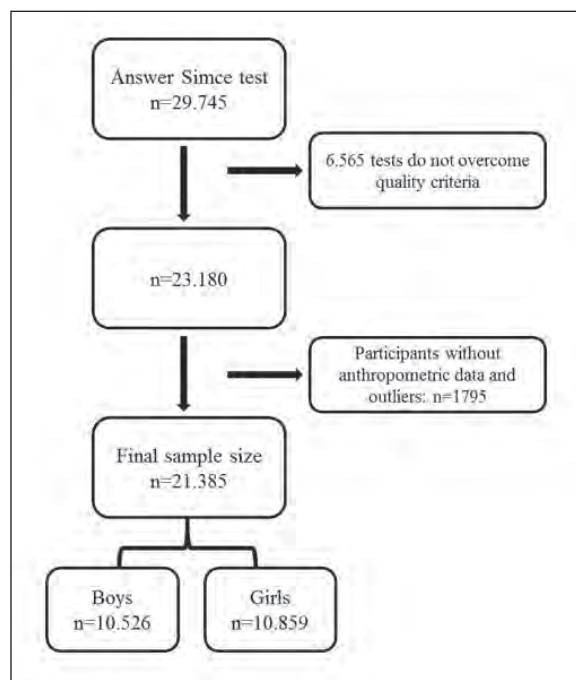


Fig. 1.— Flowchart of the study subjects from the beginning of data collection through to the end of analyses.

Table I
*Anthropometric characteristics of the participants,
 considering the whole sample and categorized by gender*

Variable	All (n=21.385)	Boys (n=10.526)	Girls (n=10.859)	p
Age (years old)	14±1	14±1	14±1	-
Weight (kg)	58.87 ±12.08	60.30 ±12.71	57.49±11.26	<0,001
Height (cm)	160.85 ±7.74	164.58 ±7.59	157.22 ±5.97	<0,001
BMI (kg/m ²)	22.71 ±4.16	22.19 ±4.11	23.22 ±4.16	<0,001
Waist circumference	73.55 ±9.95	74.76 ±10.05	72.37 ±9.70	<0,001

BMI: Body Mass Index

Food intake habits

Information about dietary habits of the participants was collected through validated questionnaires. Answers options were classified in three categories: “from 0 to 2 days a week”; “from 3 to 6 days a week” and “7 days a week”, for meal frequency questionnaire; and in “1 or none days per week”; “between 2 and 5 days per week” and “6 or 7 days per week”, in the test of food group frequency of consumption.

Truancy

Truancy was also analyzed in the study. This variable was categorized as dichotomous in order to perform the corresponding statistical analysis. Truancy assessed the number of days each student skipped along the scholar year, and was categorized as: skip 5 days or less or skip more than 5 days a year.

Statistical analyses

Descriptive statistics with means and standard deviation or frequencies and percentages depending on the nature of the variables were performed. Association between variables was analyzed using chi-squared test. Multiple regression analysis models were fitted to examine the potential relationships and associations between dietary habits and BMI values. Additionally, a logistic regression model was carried out in order to analyze the association between dietary habits and truancy. In every regression model age and gender were included as confounder factors. Statistical analyses were performed via the SPSS 21 software for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) and the significance was set at an alpha level of 0.05.

Results

Table I shows the mean values of the principal anthropometric characteristics of the participants. Con-

sidering the whole sample mean age was 14±1 years old, the same that when considering boys and girls separately. Regarding body weight, the mean value was 58.87±12.08 kg, higher within boys, than within girls (p<0,001). A similar trend was observed for height, also higher in the boys group (p<0,001). The mean value for height considering the whole sample was 160.85±7.74 cm. Contrariwise, BMI was higher for the girls group (23.22±4.16 kg/m² vs. 22.19±4.11 kg/m²; p<0,001), and the BMI mean value altogether was 22.71±4.16 kg/m². Finally, the mean data of waist circumference was 73.55±9.95 cm considering the entire sample, 74.76±10.05 cm for boys and 72.37±9.70 cm for girls, (p<0,001).

As shown in table II, is common among children in thinness and normalweight situations to have breakfast every day (69.3% and 62.0%, respectively). However, these rates decrease in overweight and obese subjects, among which only a half have this meal all the days in a week (56.3% and 51.8%, respectively). Contrariwise, this two categories skip breakfast quite often, given that more than a 20% have breakfast twice or less a week (p<0,001). Lunch is the main meal of the day and this is represented in the data since most of the subjects in every category have it every day (around an 80%) and less than a 5% of the participants have this meal twice or less a week. It is also elevate the frequency of having a snack in the afternoon in the four BMI groups (76.6% among thin subjects; 73.9% among normal weight; 71.3% among overweight and 70.3% among obese subjects; p<0,001). However, more than half individuals of all categories do not have dinner most of the days. The percentage of adolescents that have this meal every night changes inversely to the BMI values, being 30.8% in the thinness group; 24.7% in the normal weight group; 17.8% among overweight subjects and 16.3% among the obese (p<0,001).

When considering the whole sample, the table shows that it is common in Chilean adolescent to have lunch every day (81.0%) and also to have a snack in the afternoon (72.9%). However, only a half of the population has breakfast the whole week (59.5%) and less than a quarter have dinner every day (22.0%).

Table II
Number of participants in meal frequency categories stratified by the occurrence of thinness, normal-weight, overweight and obesity

	Thinness	Normal weight	Overweight	Obesity	All	p
Breakfast						
0 to 2 days/week	14.5%	17.5%	21.3%	26.3%	19.4%	p<0.001
3 to 6 days/week	16.2%	20.5%	22.4%	21.9%	21.1%	
7 days/week	69.3%	62.0%	56.3%	51.8%	59.5%	
Lunch						
0 to 2 days/week	2.1%	3.0%	4.1%	4.3%	3.5%	p<0.001
3 to 6 days/week	11.9%	14.8%	16.4%	18.6%	15.6%	
7 days/week	85.9%	82.2%	79.5%	77.0%	81.0%	
Snack						
0 to 2 days/week	5.4%	5.8%	6.6%	7.3%	6.2%	p<0.001
3 to 6 days/week	18.0%	20.3%	22.1%	22.4%	21.0%	
7 days/week	76.6%	73.9%	71.3%	70.3%	72.9%	
Dinner						
0 to 2 days/week	43.1%	52.8%	63.5%	67.4%	57.2%	p<0.001
3 to 6 days/week	26.1%	22.5%	18.8%	16.3%	20.8%	
7 days/week	30.8%	24.7%	17.8%	16.3%	22.0%	

On the other hand, table III presents data concerning the frequency of consuming different food groups (dairy's, fruits, vegetables, meats, legumes, fast food, sweets and fizzy drinks) among subjects allocated in each BMI stratum. A third of the sample (33.9%) consumes dairy products nearly every day (6 to 7 days a week). This percentage is lightly higher for the underweight (36.9%) and the normal weight (36.2%) groups, whereas the obese subjects are the ones with the lowest rate of dairy products intake (27.2%). Concerning fruits the majority of subjects (around the 60%) of every group are situated within the 2 to 5 days/week range of consumption. The obesity and thinness BMI groups are the ones with the highest number of individuals consuming fruits every day (24.1% y 24.0%, respectively). With respect to vegetables, having them only once a week or never is the less frequent option (minus than the 10% in every groups) whereas the 90% of remaining sample is allocated between the "2 to 5" and the "6 to 7" days per week categories of intake. Contrariwise, a half of the participants (50.2%) have legumes once or never a week. The thinness and normal weight are the groups showing a higher consumption of this food: 51.7% and 47.0% have legumes 2 to 5 days a week. Additionally, participants were asked about their intake of meat. Approximately the 65% of the participants in every BMI group consumed this food between 2 and 5 days/week. Finally, information about fast food, sweets and fizzy drinks consumption was also collected. A minimum percentage of subjects have this junk food every day (less than the 4.5% in

every groups). The majority of people had this kind of food once a week or never (55.6% within the thinness group; 57.4% within the normal weight group; 61.5% within the overweight group and 63.3% within the obese group). This trend changes with regard to sweets. A half of all participants consume sweets between 2 and 5 days a week. The percentage of people having this product every day is 15.0%, 15.2%, 15.3% and 11.3% within thin, normal-, overweight and obese subjects, respectively. The last item included in the poll was fizzy drinks, which intake is quite usual within the studied population. The highest consumption was found for the obese group (48.8% of the individuals have them 2 to 5 days a week).

If the complete sample is considered for evaluating the frequency of intake of each food group, it can be set that vegetables was the most consumed one, with a 44.7% of the participants having it every day a week, followed by fizzy drinks (42.9% have them every day). About a half of the population have dairy's, legumes and sweets from 2 to 5 days a week. Fruits are consumed from 2 to 5 times a week by a 59.9% of the sample and the 64.2% have meat with the same frequency. Fast food represents less the consumed food since only a 4.1% of the individuals have it every day.

Other interesting datum were obtained after regression analyses evidencing that having breakfast was inversely associated with BMI ($B=-0,103\pm 0,040$; $p<0,001$), adjusted for gender. The same association with BMI was found for dinner ($-0,889\pm 0,078$; $p<0,001$) and also having a snack in the afternoon

Table III
Number of participants in meal frequency categories stratified by the occurrence of thinness, normal-weight, overweight and obesity

	Thinness	Normal weight	Overweight	Obesity	All	p
Dairy products						
0 to 1 days/week	13.6%	15.1%	17.6%	19.3%	16.2%	
2 to 5 days/week	49.5%	48.7%	51.1%	53.6%	49.9%	p<0,001
6 to 7 days/week	36.9%	36.2%	31.3%	27.2%	33.9%	
Fruits						
0 to 1 days/week	18.6%	16.5%	16.2%	15.8%	16.4%	
2 to 5 days/week	57.4%	59.8%	60.2%	60.0%	59.9%	p>0,05
6 to 7 days/week	24.0%	23.7%	23.6%	24.1%	23.7%	
Vegetables						
0 to 1 days/week	9.9%	9.7%	8.4%	9.1%	9.3%	
2 to 5 days/week	47.9%	46.3%	45.5%	45.5%	46.0%	p>0,05
6 to 7 days/week	42.2%	44.0%	46.1%	45.4%	44.7%	
Meat						
0 to 1 days/week	10.5%	11.9%	12.0%	12.8%	12.0%	
2 to 5 days/week	65.3%	64.0%	64.4%	64.5%	64.2%	p>0,05
6 to 7 days/week	24.2%	24.2%	23.6%	22.7%	23.9%	
Legums						
0 to 1 days/week	45.0%	49.4%	51.5%	52.2%	50.2%	
2 to 5 days/week	51.7%	47.0%	45.1%	44.8%	46.3%	p>0,05
6 to 7 days/week	3.3%	3.5%	3.4%	3.0%	3.4%	
Fast food						
0 to 1 days/week	55.6%	57.4%	61.5%	63.3%	59.1%	
2 to 5 days/week	40.8%	38.2%	34.9%	33.1%	36.8%	p<0,001
6 to 7 days/week	3.6%	4.4%	3.7%	3.6%	4.1%	
Sweets						
0 to 1 days/week	31.0%	32.4%	34.5%	38.3%	33.6%	
2 to 5 days/week	54.0%	52.4%	53.1%	50.4%	52.4%	p<0,001
6 to 7 days/week	15.0%	15.2%	12.3%	11.3%	14.0%	
Fizzy drinks						
0 to 1 days/week	9.2%	10.3%	12.2%	13.6%	11.2%	
2 to 5 days/week	46.2%	45.1%	46.6%	48.8%	45.9%	p<0,001
6 to 7 days/week	44.5%	44.6%	41.2%	37.7%	42.9%	

shows this negative association with BMI ($B=-0,115\pm 0,018$; $p<0,001$), irrespective of confounding factors.

Finally, the relationships between dietary habits and truancy were analyzed and it was notice that having breakfast was associated with less truancy ($B=-0,251\pm 0,050$; $p<0,001$). As shown in figure 2, truancy changed inversely to breakfast frequency from 17.2% among subject having breakfast twice o less a week, to 15.6% among the ones having breakfast from 3 to 6

days a week and to 13.0% in subjects having breakfast daily.

Discussion

The aim of the present analysis was to determine dietary habits potentially associated with the presence of overweight and/or obesity among Chilean students of fourteen years old.

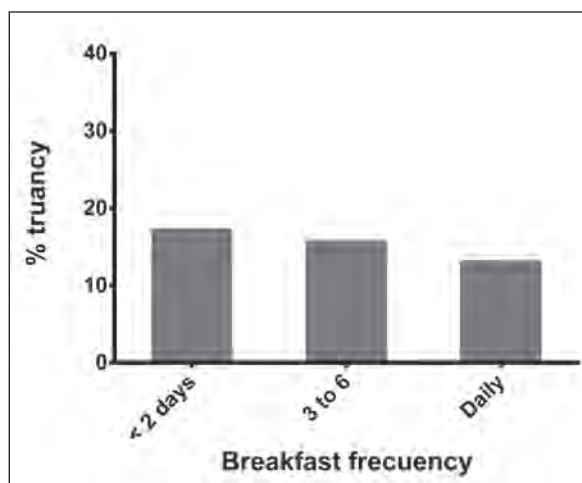


Fig. 2.— Number of participants skipping more than 5 days a year depending on the frequency of having breakfast (<2 days/week; 3-6 days/week; daily).

Obesity has become a major public health problem due to the high number of people suffering it and because of the diversity of metabolic complications that it entails. Dietary habits have been evidenced as one of the main factors implicated in the onset and development of this disease¹⁸. Interestingly, it has been also evidenced that strategies focusing on improving food intake habits lead to important improvements in excessive body weight control and/or prevention¹⁹, although there are also some studies that do not evidenced that effectiveness²⁰. Thus, more work is need in order to clarify the key factors concerning the dietary cornerstone of the obesity intricate. With that purpose dietary habits and BMI data about 21,385 students obtained from the Ministry of Education of Chile were analyzed.

The first evaluated aspect was meal frequency. Regarding this aspect, not much literature is available but in general, a higher frequency has been associated with a better maintenance of body weight and greater reductions when following weight loss treatments²¹. This has been explained to be due, mainly, to the increased satiety sensation²². In this sense, in the present study participants were asked about how often on a week they have breakfast, lunch, a snack in the afternoon and dinner. The higher percentages of having these meals every day a week were found for individuals allocated within the thinness and normalweight groups. Therefore, these results are in agreement with the established idea that having various meals a day helps to control body weight²³. Moreover, to have breakfast, dinner and a snack in the afternoon were separately and inversely associated with BMI, reinforcing this hypothesis. Interestingly, we have found that having breakfast is associated with less truancy, which represents one of the most important factors regarding school performance and academic success. This result is in accordance with previous literature displaying breakfast as the most important meal, for every age

population, but especially for children and adolescents at growing age²¹.

Then, the frequency of consumption for each food group was also asked within the poll. The groups included were dairy products, fruits, vegetables, meats, legumes, fast food, sweets and fizzy drinks. Recent investigations regarding nutrition and body weight control have focused on macronutrient composition of the diet, instead of only in calorie restriction, as traditionally²⁴. In this sense, new data have evidence that specific macronutrient distribution may confer additional benefits for body weight and adiposity indicators management²⁵. Vegetables were the most consumed food, since a half of the participants have them every day a week, followed by dairy products. Nevertheless, this cannot be considered an indicator of “healthy habits” for the studied population since according to recommendations most of them and not only a half should have these kind of product every day²⁶. When analyzing fruit consumption, only a quarter of the subject have them every day and the majority of participants in every BMI groups have them between 2 and 5 days a week, again not achieving recommendations²⁶. The data revealed that the intake of fruits and vegetables was higher among obese subjects than among other BMI categories. This can be explained by the fact that these individuals usually have elevate amounts of every food groups, and does not necessarily represent a healthy behavior. It is also surprising that obese people showed the lowest consumption of junk food. In this sense, it can be probably a confusing data given that due to social “pressures” it is not well considered to admit to consume this kind of food when suffering excessive body weight. Other interesting data is the elevate consumption of fizzy drinks. Nearly a half of the participants have them daily. This is in accordance with other studies in Chilean population, which revealed that these drinks are included within the habitual diet in all-age stratus²⁷.

The study has some limitations since the obtained information is self-reported. Some items, such as fish consumption, are missed from the test and also the answers categorization may be a confusing factor of the results. In turn, including more detailed items would contribute to obtain more precise information, for example, specifying “whole”, “skimmed” or “semi-skimmed” dairy products. Moreover, using frequency questionnaires instead of weighted dietary records do not allow to get macro and micronutrient information. Nevertheless, this study enrolled a huge sample of nearly 22,000 people, which is nationally representative, since participants belong to 600 different schools from all along the country.

Conclusions

This study shows the main dietary habits of a large and nationally representative sample of Chilean

adolescents. The results indicate that most of them have lunch and a snack in the afternoon every day, but breakfast and dinner are less frequent. Chilean adolescents showed an elevated consumption of fizzy drinks and it has been showed an interesting inverse association between having breakfast and truancy. Nutritional education strategies must be implemented for Chilean students considering the close relationship between dietary habits, BMI and truancy.

Acknowledgements

This research used as information source the database from the Agency of the Quality for Education. The authors want to thank the access to the database. All results of this study are the sole responsibility of the authors and do not necessarily represent the views of SIMCE. Internal Research Grants from the Universidad Autonoma de Chile (07/2014) supported the study.

References

- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Suppl 1:4-104.
- de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1257-64.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
- Garber MD, Sajuria M, Lobelo F. Geographical variation in health-related physical fitness and body composition among Chilean 8th graders: a nationally representative cross-sectional study. *PLoS One.* 2014;9:e108053.
- Lawlor DA, Benfield L, Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A, et al. Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *Bmj.* 2010;341:c6224.
- De Niet JE, Naiman DI. Psychosocial aspects of childhood obesity. *Minerva Pediatr.* 2011;63:491-505.
- Owen CG, Whincup PH, Orfei L, Chou QA, Rudnicka AR, Wathern AK, et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:866-77.
- Skelton JA, Irby MB, Grzywacz JG, Miller G. Etiologies of obesity in children: nature and nurture. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:1333-54, ix.
- Rey-Lopez JP, Vicente-Rodriguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:242-51.
- Gomez-Miranda LM, Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M. Randomized clinical trials on the sugar sweetened beverages on adiposity in older than 13 y; systematic review. *Nutr Hosp.* 2013;28:1792-6.
- Hasnain SR, Singer MR, Bradlee ML, Moore LL. Beverage intake in early childhood and change in body fat from preschool to adolescence. *Child Obes.* 2014;10:42-9.
- Martinez JA, Navas-Carretero S, Saris WH, Astrup A. Personalized weight loss strategies-the role of macronutrient distribution. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:749-60.
- Garcia-Rubio J, Lopez-Legarrea P, Gomez R, Cossio-Bolaños M, Merellano-Navarro E, Olivares P. Ratio Cintura-Estatura y riesgo de Síndrome Metabólico en adolescentes chilenos. *Nutr Hosp.* 2015. In press.
- Informe técnico SIMCE 2012. *Santiago de Chile: Ministry of Education.* 2014.
- Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Abete I, Bondia-Pons I, Navas-Carretero S, Forga L, et al. Short-term role of the dietary total antioxidant capacity in two hypocaloric regimes on obese with metabolic syndrome symptoms: the RESMENA randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond).* 2013;10:22.
- Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj.* 2007;335(7612):194.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj.* 2000;320(7244):1240-3.
- Vargas-Hernandez G, Romero-Velarde E, Vasquez-Garibay EM, Vizmanos-Lamotte B, Troyo-Sanroman R. Calcium intake and adiposity in adolescents aged 12-16 years in Guadalajara, Mexico. *Arch Latinoam Nutr.* 2013;63:157-63.
- Abete I, Astrup A, Martinez 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;68:214-31.
- Kain J, Leyton B, Concha F, Weisstaub G, Lobos L, Bustos N, et al. Evaluation of an obesity prevention intervention which included nutrition education and physical activity applied in public schools of Santiago, Chile. *Arch Latinoam Nutr.* 2012;62:60-7.
- Toschke AM, Thorsteinsdottir KH, von Kries R. Meal frequency, breakfast consumption and childhood obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2009;4:242-8.
- Allirot X, Saulais L, Seyssel K, Graepi-Dulac J, Roth H, Charrie A, et al. An isocaloric increase of eating episodes in the morning contributes to decrease energy intake at lunch in lean men. *Physiol Behav.* 2013;110-111:169-78.
- Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Ballard-Barbash R. Frequency of eating occasions and weight change in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:468-74.
- Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Abete I, Navas-Carretero S, Martinez JA, Zulet MA. The protein type within a hypocaloric diet affects obesity-related inflammation: the RESMENA project. *Nutrition.* 2014;30:424-9.
- Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein - its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr.* 2012;108 Suppl 2:S105-12.
- Food and Nutrition Board NRC. Recommended Dietary Allowances. 10th edition. *Washington, DC: The National Academy Press.* 1989.
- Milla Tobarra M, Martínez-Vizcaíno V, Lahoz García N, García-Prieto J, Arias-Palencia N, García-Hermoso A. The relationship between beverage intake and weight status in children: the Cuenca study. *Nutr Hosp.* 2014;30:818-24.



Original/Síndrome metabólico

Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular

María Antonia López Rubio¹, Pedro Juan Tárraga López¹, José Antonio Rodríguez Montes², María del Carmen Frías López¹, Juan Solera Albero¹ y Pablo Bermejo López³.

¹Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Gerencia de Atención Integrada de Albacete. Albacete. ²Hospital Universitario La Paz. Madrid. ³Escuela Superior de Ingeniería Informática. Universidad de Castilla La Mancha. Albacete. España.

Resumen

Objetivos: Valorar si el hipotiroidismo subclínico puede comportarse como un factor de riesgo cardiovascular o un modificador del mismo, identificando variables epidemiológicas y riesgo cardiovascular estimado en una muestra de sujetos diagnosticados en la provincia de Albacete.

Método: Estudio observacional, descriptivo y transversal realizado en Albacete durante la primera quincena de enero de 2012 en pacientes de ambos géneros con hipotiroidismo subclínico. Se analizaron las siguientes variables: glucemia basal, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, TSH, T4, peso, talla, I.M.C., tensión arterial, antecedentes de patología cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular y riesgo cardiovascular estimado.

Resultados: Se obtuvieron 326 pacientes, con predominio femenino (79,2 %), menores de 65 años en el 78% y sin factores de riesgo cardiovascular en el 48,61%. La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular identificados fue: tabaquismo (33,2%), diabetes mellitus (24,9%), hipertensión arterial (23,4%), alteraciones lipídicas (28,9%) y fibrilación auricular (4,9 %). No se encontró asociación entre hipotiroidismo subclínico y la mayoría de los parámetros del perfil lipídico que condicionan un perfil pro-aterogénico, salvo con la hipertrigliceridemia. Asimismo, tampoco se constató asociación con riesgo cardiovascular aumentado.

Conclusiones: El perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico es una mujer de mediana edad sin factores de riesgo cardiovascular en la mitad de casos. Se ha encontrado relación entre hipotiroidismo subclínico e hipertrigliceridemia, pero no con el resto de parámetros del perfil lipídico, otros factores de riesgo cardiovascular o con aumento de dicho riesgo. Sin embargo, un 25% de diabéticos y un 22% de no diabéticos están en situación de riesgo cardiovascular moderado-alto.

(Nutr Hosp. 2015;31:2095-2102)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8740

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico. Riesgo cardiovascular. Enfermedad cardiovascular. Factores de riesgo.

Correspondencia: María Antonia López Rubio.
C/ Octavio Cuartero, 89,1 A.
02004. Albacete. España.
E-mail: doclopezrubio@gmail.com

Recibido: 29-I-15.
Aceptado: 10-II-15.

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND CARDIOVASCULAR RISK.

Abstract

Objective: To assess whether subclinical hypothyroidism can behave as a cardiovascular risk factor or a modifier thereof, identifying epidemiological variables and estimated in a sample of patients diagnosed in the province of Albacete (Spain) cardiovascular risk.

Methodology: Observational, descriptive study was carried out in Albacete during the first half of January 2012 in patients of both genders with subclinical hypothyroidism. The following variables were analyzed: Fasting glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, TSH, T4, weight, height, Body Mass Index, blood pressure, a history of cardiovascular disease, cardiovascular risk factors and estimated cardiovascular risk.

Results: 326 patients younger than 65 years at 78% without cardiovascular risk factors in 48.61%, with female predominance (79.2%). The prevalence of cardiovascular risk factors was identified: smoking (33.2%), diabetes mellitus (24.9%), hypertension (23.4%), lipid abnormalities (28.9%) and atrial fibrillation (4.9%). No association between subclinical hypothyroidism and most lipid profile parameters that determine a pro-atherogenic profile, except with hypertriglyceridemia was found. Likewise, neither association with increased cardiovascular risk was found.

Discussion: The profile of patients with subclinical hypothyroidism is a middle-aged woman with no cardiovascular risk factors in half of cases. It has been found relationship between subclinical hypothyroidism and hypertriglyceridemia, but not with the other parameters of lipid profile, other cardiovascular risk factors or with increased risk. However, 25% of diabetics and 22% of non-diabetics are at moderate to high cardiovascular risk.

(Nutr Hosp. 2015;31:2095-2102)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8740

Keywords: Subclinical hypothyroidism. Cardiovascular risk. Cardiovascular disease risk factors.

Abreviaturas:

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

TA: Tensión arterial

IMC: Índice de masa corporal.

HDL: High-density lipoprotein.

LDL: Low-density lipoprotein.

Introducción

El hipotiroidismo subclínico se define por cifras de TSH (hormona estimulante del tiroides) elevadas con niveles de hormonas tiroideas séricas normales. Tiene una prevalencia variable en la población general (3,4-10%), que aumenta en torno a la 3^a-6^a décadas de la vida y es una entidad que suscita múltiples controversias.

El mismo término hipotiroidismo subclínico sugiere la ausencia de signos y síntomas, pero probablemente no se trate de una entidad sin manifestaciones clínicas o analíticas y puede tener relación con determinados factores de riesgo cardiovascular o potenciar a los mismos. Este hecho es interesante, ya que las enfermedades cardiovasculares constituyen una importante causa de morbimortalidad, representando el 43% de las muertes en varones de cualquier edad y el 55% en mujeres, siendo la causa principal de ingreso hospitalario en nuestro entorno¹, mayoritariamente por cardiopatía isquémica. Aunque en los últimos años la mortalidad por estas enfermedades ha ido descendiendo con la implementación de medidas terapéuticas y preventivas, se ha incrementado la morbilidad derivada de las mismas.

Por dicha teórica relación con enfermedades cardiovasculares, podría existir beneficio en realizar un cribado de hipotiroidismo subclínico en determinados sujetos, ante la posibilidad de que un eventual tratamiento o seguimiento pudiera ser beneficioso en términos de prevención o tratamiento. Sin embargo, atribuir el rol de enfermo a un determinado sujeto y los costes económicos en que puede derivar la generalización de dicha actitud hacen que debamos ser conservadores y cuestionarnos en que sujetos existe un mayor beneficio.

Objetivos

- Valorar si el hipotiroidismo subclínico puede comportarse como un factor modificador del riesgo cardiovascular o un factor de riesgo cardiovascular aislado.
- Identificar los factores de riesgo cardiovascular y determinar el riesgo cardiovascular en nuestra muestra de sujetos con hipotiroidismo subclínico.
- Establecer si existe asociación entre el hipotiroidismo subclínico y parámetros que pueden condicionar un mayor riesgo cardiovascular.
- Conocer las variables demográficas y el perfil del paciente afecto de hipotiroidismo subclínico, de cara a nuestra práctica clínica.

- En caso de que el hipotiroidismo subclínico se pudiese considerar un factor de riesgo cardiovascular independiente o condicionar un mayor riesgo de eventos de dicho tipo, intentar establecer pautas de actuación aplicables en nuestra práctica diaria.

Métodos

Se realizó un estudio transversal y descriptivo en población de ambos géneros de la provincia de Albacete utilizando la base de datos del Servicio de Análisis Clínicos del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete para seleccionar pacientes con cifras de hormonas tiroideas en rango de hipotiroidismo subclínico (TSH >4,2 μ U/ml y T4 libre 0,80-1,90 ng/dl, según nuestro laboratorio) determinadas en los primeros quince días del mes de enero de 2012.

Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 14 años a los que, por indicación de sus médicos de referencia, se les realizó una analítica en nuestro centro dicho período y cumplían criterios de hipotiroidismo subclínico.

Se excluyó población pediátrica, fallecidos en el momento del análisis de datos y a los que no constaban en nuestra historia clínica digital de Atención Primaria, con identidad dudosa o historias clínicas incompletas.

Calculando un tamaño muestral para una población aproximada de 400.000 habitantes, con un margen de error del 5%, un nivel de confianza del 95% y de heterogeneidad del 50%, se obtuvieron finalmente 326 pacientes.

Utilizando la base de datos mencionada, se recogieron los siguientes parámetros analíticos: glucemia basal, colesterol total, fracción HDL de colesterol, fracción LDL de colesterol, triglicéridos, TSH, T4 (Tabla I).

Posteriormente, utilizando la historia clínica digital de Atención Primaria, se extrajeron los siguientes datos de exploración física: peso, talla, IMC y cifras de tensión arterial sistólica y diastólica (Tabla I) y antecedentes personales (antecedentes de patología cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular documentados).

Con todo ello, se estimó en un paso posterior el riesgo cardiovascular mediante el método *Framingham*, que estima el riesgo individual de un evento coronario a 10 años.

El análisis de los resultados obtenidos se ha realizado empleando el programa *IBM SPSS Statistics v. 19*.

Resultados (Tabla II y III):

En el periodo descrito se realizaron 894 determinaciones analíticas que incluían TSH y los demás parámetros analizados, 354 pacientes cumplieron criterios de hipotiroidismo subclínico, obteniendo 326 sujetos finales.

Perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico en nuestra muestra

Tabla I

Variables estudiadas y valores considerados normales y patológicos en nuestro estudio.

Rangos de edad	< 65 años > 65 años
Tensión Arterial	Cifras normales: < 140/90 mm Hg Cifras elevadas: > 140/90 mm Hg
Indice de Masa Corporal	- Normal: < o = a 25 kg/ m ² . - Sobrepeso: Entre 25-29 kg/ m ² . - Obesos: > o = a 30 kg/ m ² .
Glucemia basal	- Normal hasta 110 mg/dl. - Glucemia basal alterada: 110-125 mg/dl. - Diabetes mellitus: > o = a 126 mg/dl.
• Colesterol:	- Normal: Hasta 249 mg/dl. - Patológico: > 250 mg/ dl.
• LDL-colesterol:	- Normal: Hasta 129 mg/ dl. - Patológico: > o = 130 mg/ dl.
• HDL- colesterol:	• Deseables cifras superiores a 35 mg/dl en hombres y 40 mg/dl en mujeres.
• Triglicéridos:	- Normal: Hasta 199 mg/ dl - Patológico: > o = 200 mg/dl.
• Antecedentes personales: Tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, alteraciones lipídicas, obesidad, fibrilación auricular y eventos cardiovasculares previos: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y trombosis venosa profunda.	- Existencia o ausencia
• Cifras en pacientes con diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio previo o cardiopatía.	• Colesterol: - Normal: Hasta 199 mg/dl. - Patológico: > 200 mg/dl. • Triglicéridos: - Normal: Hasta 149 mg/dl. - Patológico: > o = 150 mg/dl. • LDL- colesterol: - Normal hasta 99 mg/dl. - Patológico: > 100 mg/dl.
• Riesgo cardiovascular según <i>Framingham</i>	- Leve: < 10 %. - Moderado: 10-20%. - Severo: > 20%.

Se trata de una entidad con claro predominio femenino (79,2%), con edad menor de 65 años en el 78% de los casos, perfil lipídico normal, no fumadora y con riesgo cardiovascular bajo.

Datos de exploración física y analítica

Se trata de pacientes con tendencia al sobrepeso, con un I.M.C. medio de 26,73 kg/m².

Las cifras medias para el resto de parámetros analizados fueron: tensión arterial: 122,42/ 73,8 mmHg, glucemia basal: 91,32 mg/dl, colesterol: 196,18 mg/dl, HDL-colesterol: 60,98 mg/dl, LDL-colesterol: 113,09 mg/dl, triglicéridos: 114,85 mg/dl, TSH: 6,68 μ U/ml, T4 libre: 1,13 ng/dl.

No se encontró relación entre la elevación de TSH y la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular analizados, salvo con niveles elevados de triglicéridos (p=0,0004), no encontrándose relación con otros parámetros que condicionan un perfil lipídico desfavorable.

Factores de riesgo cardiovascular en la muestra estudiada

Encontramos una prevalencia de tabaquismo del 33,2%, sin otros factores de riesgo cardiovascular en el 48,61% de los sujetos.

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular identificados fue: diabetes mellitus en el 24,8%; hipertensión arterial en el 23,3%; alteraciones lipídicas en el 28,3%, obesidad en el 17,7% y fibrilación auricular en el 4,9 %.

El 95,38% de los sujetos no tenían eventos cardiovasculares previos.

Riesgo cardiovascular estimado

El riesgo cardiovascular medio estimado por *Framingham* fue del 6,52%, presentando el 78 % de los sujetos riesgo cardiovascular leve, un 17,1% moderado y el 5% riesgo severo. De hecho, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa

Tabla II
Parámetros generales de los pacientes estudiados.

	<i>N</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. Estd.</i>
Edad	322	14	91	49.70	18.892
Peso	322	40	135	70.54	14.574
Talla	322	1.41	1.90	1.6250	.08453
Índice de Masa Corporal	322	12	46	26.73	5.488
Tensión Arterial Sistólica	322	90	194	122.42	15.599
Tensión Arterial Diastólica	322	30	110	73.80	10.852
Glucemia basal	322	56	310	91.32	26.372
Colesterol total	322	94	343	196.18	40.171
HDL colesterol	322	22	114	60.98	14.326
LDL colesterol	322	40	232	113.09	34.063
Triglicéridos	322	25	1729	114.69	106.976
Tiroxina	322	.630	1.840	1.12978	.176823
Framingham	322	2	33	6.52	6.436
°TSH	322	4,2	35	6.68	2.920

Tabla III
Resumen resultados de nuestro estudio

		<i>N</i>	<i>%</i>
Género	Mujer	255	79,2%
	Hombre	67	20,8%
Edad	< o igual a 65 años	251	78,0%
	> 65 años	71	22,0%
Índice de Masa Corporal	Normal	146	45,3%
	Sobrepeso	105	32,6%
	Obesidad	71	22%
Glucemia basal	Normal	284	88,2%
	Alterada	10	3,1%
	Diabetes Mellitus	28	8,7%
Colesterol	Normal	256	79,5%
	Patológico	66	20,5%
LDL-colesterol	Normal	208	64,6%
	Patológico	114	35,4%
Triglicéridos	Normal	292	90,7%
	Patológico	30	9,3%
Tabaquismo	No	215	66,8%
	Si	107	33,2%
Factores de riesgo cardiovascular conocidos	Nada	156	48,6%
	Diabetes Mellitus	80	24,8%
	Hipertension arterial	75	23,3%
	Alteraciones Lipídicas	91	28,3%
	Obesidad	57	17,7%
	Fibrilacion Auricular	16	4,9%
Enfermedad cardiovascular previa	Ausencia	310	95,4%
	Infarto agudo de Miocardio	6	1,8%
	Accidente cerebrovascular	2	0,6%
	Cardiopatía	1	0,3%
	Arteriopatía periférica	2	0,6%
	Trombosis venosa	4	1,2%
		54	16,8%
Riesgo cardiovascular según Framingham	Leve	251	68%
	Moderado	55	17,1%
	Severo	16	5%

entre aumento de TSH y un mayor riesgo cardiovascular ($p=0,5659$).

Discusión

La definición de hipotiroidismo subclínico asocia la ausencia de síntomas, pero no necesariamente la de manifestaciones analíticas o funcionales, que hacen cuestionarse si no es más que el resultado de técnicas analíticas muy sensibles para la determinación de TSH o además conlleva sintomatología leve o inespecífica, alteraciones analíticas o en la exploración física que pueden desembocar en otras enfermedades más importantes (alteraciones del perfil lipídico, anomalías en la función endotelial, aumento de la tensión arterial diastólica, etc.).

Suscita también controversia el límite superior de normalidad de TSH²⁻⁴. Existen diversas tendencias: utilizar límites entre 4,5-5 mU/l, consideran el límite superior en 2,5 mU/l⁵, establecer el rango de normalidad entre 0,3-3,63 mU/l⁶ y adecuar el rango de TSH para el diagnóstico en función de la edad⁷. Parece razonable hacer seguimiento de pacientes con TSH de 3-5 mU/l, especialmente con anticuerpos antitiroideos positivos⁸. En cuanto a la determinación de TSH, está justificado hacer un “cribado dirigido” de patología tiroidea, limitado a población de alto riesgo (antecedentes de patología tiroidea, radiación de cuello o hipófisis, tratamiento con fármacos que afectan a la función del tiroides, cribado prenatal, infertilidad no justificada, síndrome de Turner, síndrome de Down, etc.). Sin embargo, los grandes grupos de expertos no se ponen de acuerdo en cuanto al cribado en otras circunstancias (Tabla IV)⁹⁻¹².

Sin embargo, una teórica relación del hipotiroidismo subclínico con algunos factores de riesgo cardiovascular, así como un incremento de la prevalencia de ambas entidades con la edad hacen cuestionarse si estaría justificado ampliar el cribado a pacientes con riesgo cardiovascular aumentado.

Las enfermedades cardiovasculares son una causa común de morbimortalidad en población adulta y tienen factores de riesgo establecido identificables. Sin embargo, no somos capaces de controlar o modificar

algunos factores de riesgo cardiovascular, lo que hace pensar en otras condiciones asociadas que todavía no hemos sido capaces de identificar y que tendrían su papel en estas enfermedades. En dicho sentido, hallar una relación con el hipotiroidismo subclínico podría ser de utilidad.

Sin embargo, los datos que relacionan el hipotiroidismo subclínico con enfermedad cardiovascular son controvertidos, sobre todo por la heterogeneidad de los estudios publicados. Algunos relacionan cifras de TSH > 10 mU/l con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio, muerte de causa coronaria, hospitalización por angina o revascularización coronaria) en comparación con sujetos eutiroideos¹³.

Otros estudios han relacionado hipotiroidismo subclínico con insuficiencia cardíaca¹⁴.

La relación del hipotiroidismo subclínico el perfil lipídico es variable¹²⁻¹⁶. El hallazgo de un potencial efecto pro-aterogénico en relación con el incremento de TSH podría justificar un cribado y tratamiento del hipotiroidismo subclínico, obteniéndose el mayor beneficio en hipercolesterolemia establecida¹⁵⁻¹⁸. Ello sería interesante como coadyuvante en situaciones en que no se consigue un control lipídico con las terapias habituales y en pacientes que precisan un control más estricto.

En nuestro estudio hemos encontrado una relación con el incremento de los triglicéridos y, aunque el colesterol total y LDL se elevan a mayor valor de TSH, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa. La trascendencia de dicho hallazgo es que la hipertrigliceridemia, está asociada de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular y de mortalidad en pacientes con coronariopatía conocida¹⁹⁻²¹, lo que podría justificar el tratamiento en algunos de nuestros pacientes.

Por otro lado, una TSH elevada podría condicionar un incremento relativo del riesgo de coronariopatía, incluso con niveles bajos de colesterol sérico, constituyendo un indicador de riesgo cardiovascular, con mayor riesgo de aterosclerosis y de infarto agudo de miocardio²²⁻²⁵. Nuestra población es joven y, a priori, con un riesgo de eventos cardiovasculares menor que los estudios mencionados, pero no hay que subestimar

Tabla IV

Recomendaciones de distintos organismos en relación al cribado del hipotiroidismo

The American Academy of Family Physicians (AAFP)	Determinación periódica de hormonas tiroideas en mujeres ancianas.
American College of Physicians (ACP)	Indicación de <i>screening</i> en mujeres mayores de 50 años podría estar indicada.
The American Thyroid Association (ATA). The American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)	Individualizar el <i>screening</i> en función de los factores de riesgo personales (historia personal de enfermedad autoinmunes, radiación cuello, etc) y considerar medición de TSH en pacientes mayores de 60 años.
United States Preventive Services Task Force	No recomienda el <i>screening</i> de rutina ^{152,153} .

por ello a un 5,7 % de pacientes con riesgo cardiovascular elevado y un 24,8% de diabéticos.

Al comparar nuestros datos con los de estudios recientes realizados en nuestro medio, obtendríamos los siguientes resultados (Tabla V):

- La media de edad y las características de género de nuestros sujetos, con predominio femenino, es similar a la de otros trabajos realizados con pacientes en situación de hipotiroidismo subclínico en nuestro entorno^{26,27}.
- Obtendríamos un menor porcentaje de hipercolesterolemia que en otros trabajos realizados en nuestra área, tanto en pacientes con hipotiroidismo subclínico como en población general^{26,27}.
- Asimismo, nuestros pacientes con hipotiroidismo subclínico presentarían un menor riesgo cardiovascular obtenido que estudios similares^{26,27,28}. Hecho que podría estar relacionado con la diferencia en los criterios de selección de pacientes en el trabajo revisado²⁶. De hecho, nuestra muestra podría tener un riesgo cardiovascular menor condicionado por sus características epidemiológicas basales.
- Sin embargo, por dichas características llama la atención un mayor porcentaje de diabéticos en nuestra muestra que en población general y en diagnosticados de hipotiroidismo subclínico^{26,27}. Dicha situación es relevante, ya que la diabetes mellitus condiciona de por sí un riesgo cardiovascular aumentado y una actuación más agresiva de cara a adoptar medidas preventivas de eventos cardiovasculares, considerándose un equivalente de enfermedad cardiovascular.

Por tanto, nuestro estudio sería congruente en cuanto a predominio de género y edad con respecto a otros trabajos realizados en pacientes con hipotiroidismo subclínico, con menor prevalencia de hipercolesterolemia y menor riesgo cardiovascular que en trabajos

similares, aunque con mayor prevalencia de diabetes mellitus.

En cuanto al tema del cribado de hipotiroidismo subclínico, habría que mencionar que los sujetos con mayor riesgo cardiovascular o con otros factores de riesgo cardiovascular preexistentes podrían beneficiarse del mismo y de un tratamiento con levotiroxina. De hecho, el cribado de hipotiroidismo realizado cada 5 años podría ser eficaz en pacientes mayores de 35 años, siendo similar en términos de coste-efectividad a otras prácticas preventivas aceptadas (cáncer de mama o hipertensión), radicando el beneficio del mismo en un tratamiento temprano del hipotiroidismo y la disminución de eventos cardiovasculares adversos, encontrándose el mayor beneficio en términos de coste-efectividad en mujeres ancianas²⁹.

Sin embargo, los datos que muestren una disminución de eventos cardiovasculares con dicho tratamiento son limitados, pareciendo disminuir los eventos isquémicos coronarios, sin demostrarse beneficio en pacientes mayores de 70 años³⁰.

Ahora bien, suponiendo que el hipotiroidismo subclínico se relacionase con un mayor riesgo cardiovascular o fuese un potenciador de factores de riesgo para dichas enfermedades, surgiría la cuestión desde este punto de vista de quienes se podrían beneficiar de su cribado y un eventual tratamiento con levotiroxina. Tomando como base el riesgo cardiovascular estimado y la existencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, existen datos que podrían justificar una determinación de TSH en los siguientes individuos, independientemente de las estrategias de cribado de patología tiroidea establecidas: tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, dislipemias hereditarias, colesterol plasmático 200-239 mg/dl, tensión arterial mayor o igual a 140 / 90 mmHg., enfermedad cardiovascular establecida, presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular o una estimación de riesgo según el método *Framingham* mayor al 20% y en síndrome metabólico establecido.

Tabla V

Comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio con trabajos similares realizados en la población general y con hipotiroidismo subclínico

	<i>Nuestro estudio (n= 326, hipotiroidismo subclínico)</i>	<i>División Garrote JA et al.¹³³ (n = 1322, población general)</i>	<i>Frías et al.¹⁴⁰ (n = 100, hipotiroidismo subclínico)</i>
< Edad media (años)	49,7	52,8	46
TSH media (mU/l)	6,68	-----	6,92
HTA (%)	23,4	41,2	23
DM (%)	24,9	11,4	13
Obesidad (%)	26,8	34,3	23
Hipercolesterolemia (%)	28,9	53,5	40
Fibrilación auricular (%)	4,9	-----	4
Riesgo cardiovascular Framingham	6,52	8,2	-----

En cuanto al tratamiento de esta entidad, diversos grupos de consenso (*American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists*) sugieren tratar con cifras superiores a 10 mU/ml basándose en una asociación teórica con la aterosclerosis, el infarto de miocardio o una eventual progresión a una forma clínica de hipotiroidismo. Hay pocos datos sobre si tratar con cifras entre 4,5 y 10 mU/l reporta beneficio, sin recomendarse el tratamiento de rutina, pero sí una monitorización de la TSH cada 6-12 meses²⁹. No obstante, las modificaciones en el perfil lipídico derivadas del tratamiento pueden ser cardioprotectoras³⁰⁻³¹. De hecho, algunos expertos sugieren que la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular es de por sí una razón para iniciar tratamiento con TSH < 10 mU/l.³² No obstante, serían necesarios más estudios para comprobar el beneficio de dicho tratamiento y las cifras de TSH con las que podría estar justificado.

Conclusiones

1°. El perfil del paciente con hipotiroidismo subclínico en nuestra población es una mujer de mediana edad en la que se asocian factores de riesgo cardiovascular en alrededor de la mitad de los casos estudiados.

2°. Al comparar nuestros resultados con estudios de nuestro entorno realizados en sujetos con hipotiroidismo subclínico, llama la atención una menor prevalencia de hipercolesterolemia, sin encontrarse relación entre elevación de TSH y un perfil lipídico desfavorable, salvo por una relación con hipertrigliceridemia.

3°. No se ha encontrado relación entre los niveles de TSH y el riesgo cardiovascular estimado por el método *Framingham*, hallándose por lo general un riesgo cardiovascular bajo, que podría estar condicionado por las características epidemiológicas de los sujetos analizados, aunque destaca una prevalencia de diabetes de casi el 25% y que un 22 % de sujetos están en situación de riesgo cardiovascular moderado o alto.

5°. Hay datos que sugieren que podría estar justificado un cribado de hipotiroidismo subclínico y un tratamiento sustitutivo con levotiroxina en sujetos con riesgo cardiovascular aumentado (> 20% por *Framingham*), síndrome metabólico o ciertas condiciones (colesterol plasmático 200-239 mg/dl, tensión arterial mayor o igual a 140 / 90 mmHg., dislipemias hereditarias, presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular), que podría actuar como adyuvante a las medidas de prevención clásicas establecidas para enfermedad cardiovascular, pero se hacen necesarios más estudios para comprobar el beneficio de dicha actitud y las cifras de TSH que justificarían el tratamiento con levotiroxina.

Referencias

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Guía de práctica clínica sobre la prevención

- de enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1-49. Disponible en <http://revescardiol.org>. Consultado el 9/8/2010.
- Pykalistö O, Goldberg AP, Brunzell JD. Reversal of decreased human adipose tissue lipoprotein lipase and hypertriglyceridemia after treatment of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:591-600.
- Bruckert E, De Gennes JL, Dairou F, Turpin G. Frequency of hypothyroidism in a population of hyperlipidemic subjects. *Presse Med*. 1993;22:57-60.
- Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadis G, Libropoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid*. 1999;9:365-8.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13:3-126.
- Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem*. 2005;51:1480.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1147-53.
- Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:65-71
- Gaitonde D, Rowley K, Sweeney L. Hypothyroidism: An Update. *Am Fam Physician*. 2012 Aug 1;86(3):244-251.
- Fatourehchi V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc*. Jan 2009; 84(1): 65-71.
- Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18 988-1028.
- Helfand M, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140:128-41.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP et al. Thyroid Studies Collaboration Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304:1365-1374.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126:1040-1049.
- Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156: 181-186.
- Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Lèche A, Oberhänsli A, Stähelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988;28:157-63.
- Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factor for coronary heart disease. *Clin Endocrinol*, 1988; 28: 157-63.
- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2162. Thompson WG, Gau GT. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults--invited commentary. *Arch Intern Med*. 2009;169:578-9.
- Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E et al. Trigly-

- ceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634-9.
20. Pare G, Anand SS. Mendelian randomisation, triglycerides, and CHD. *Lancet*. 2010;375:1584-6.
 21. Haim M, Benderly M, Brunner D, Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation*. 1999;100:475-82.
 22. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol*. 2005;61:232-33.
 23. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Lèche A, Oberhansli A, Stähelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988;28:157-63.
 24. Hak AE; Pols HAP; Visser TJ; Drexhage HA; Hofman A; Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism Is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Róterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-277.
 25. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:541-551.
 26. División Garrote JA, Massó Orozco J, Carrión Valero L, López Abril J, Carbayo Herencia JA, Artigao Rodenas LM et al. Evolución de la prevalencia de factores de riesgo y del riesgo cardiovascular global en población mayor de 18 años de la provincia de Albacete (1992-94 a 2004-06). *Revista Española de Salud Pública* 2011;85:275-284. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17020115006>. Consultado el 21 de febrero de 2013.
 27. Frías López MC, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, Solera Albero J, Celada Rodríguez A, Lopez Cara MA, Galvez A. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2011;26:1355-1362.
 28. Fernández-Ruiz VE, Paniagua-Urbano JA, Solé-Agustí M, Ruiz-Sánchez A, Gómez-Marín J. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk in an urban area of Murcia. *Nutr Hosp*. 2014;30:1077-83.
 29. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 1996;276:285-292.
 30. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291:228-38.
 31. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172:811-7.
 32. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4585-90.
 33. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:76-131.



Original/Síndrome metabólico

Comportamiento de cifras de glucemia con la administración de los micronutrientes vitamina D₃ y calcio en pacientes no diabéticos con hiperglucemia en una unidad de cuidado intensivo de adultos

Elsy Victoria Rueda Páez¹, Esperanza Moncada Parada², Jairo Figueroa Melgarejo³
y Ana Airé Ascencio Higuera⁴

¹Grupo de Investigación en Salud Humana. Universidad de Pamplona. ²Área de Nutrición. Hospital Universitario Erasmo Meóz. ³Unidad de Cuidado Intensivo Adulto 2. Hospital Universitario Erasmo Meóz. ⁴Nutricionista-Dietista en Formación Universidad de Pamplona. Colombia.

Resumen

La hiperglucemia sin antecedentes previos de diabetes mellitus (DM) se observa en un alto porcentaje en pacientes de unidades de cuidado intensivo (UCI).

Objetivo: Determinar el comportamiento de cifras de glucemia en pacientes no diabéticos con hiperglucemia mediante la administración de 2 micronutrientes.

Metodología: se realizó un ensayo clínico a 32 pacientes, 16 en el grupo a intervenir y 16 en el grupo control. Al grupo intervenido se le administró desde su ingreso los micronutrientes vitamina D₃ en dosis de 1.000 unidades internacionales (UI) y calcio en dosis de 1.000 mg cada 24 horas por un periodo de 72 horas.

Resultados: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia de ingreso entre los grupos intervenidos y control (152,6 y 153,3 mg/dl respectivamente ($p=0,922$), sin embargo a las 72 horas el comportamiento de las glucemias disminuyó significativamente en el grupo intervenido comparado con el grupo control (98,41 y 141,66 mg/dl respectivamente $p < 0,000$). Así mismo, se evidenció que la intervención con vitamina D₃ y Calcio redujo el riesgo (47%) de desarrollo del evento indeseado (glucemia > 100 mg/dl), mostrando que se deben tratar 2,29 pacientes para disminuir el evento indeseable (NNT).

Conclusión: la utilización de los micronutrientes analizados en pacientes críticos sin diagnóstico previo de diabetes requiere de más investigaciones que contemplen las limitaciones aquí planteadas. Dada la poca literatura encontrada de estudios similares, esta investigación proporcionaría otra alternativa en la disminución de la hiperglucemia de éstos pacientes.

(Nutr Hosp. 2015;31:2103-2108)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8526

Palabras clave: Hiperglucemia de estrés. Vitamina D₃, Calcio.

Correspondencia: Elsy Victoria Rueda Páez.
Departamento de Nutrición y Dietética.
Grupo de Investigación en Salud Humana.
Universidad de Pamplona.
Pamplona Norte de Santander.
E-mail: elsyrueda@unipamplona.edu.co

Recibido: 12-XII-2014.
Aceptado: 20-I-2015.

BEHAVIOR OF BLOOD GLUCOSE LEVEL WITH THE ADMINISTRATION OF MICRONUTRIENTS VITAMIN D₃ AND CALCIUM IN NONDIABETIC PATIENTS WITH HYPERGLYCEMIA IN ADULT INTENSIVE CARE UNIT

Abstract

Hyperglycemia without previous history of diabetes mellitus (DM) is observed in a high percentage of patients in intensive care units (ICU).

Objective: To determine the behavior of glycemia in nondiabetic patients with hyperglycemia by administering two micronutrients.

Methods: A clinical trial was conducted in 32 patients, 16 in the intervention group and 16 in the control group. To the intervention group was given, since the admission, the micronutrients vitamin D₃ in doses of 1.000 international units (IU) and calcium in doses 1.000 mg every 24 hours, for a period of 72 hours.

Results: No significant differences were observed in blood glucose income between the intervention and control groups (152,6 and 153,3 mg / dl, respectively $p = 0,922$), but after 72 hours the behavior of the glycemia decreased significantly in the intervention group compared to the control group (98,41 and 141,6 mg / dl respectively $p < 0,000$). It was also demonstrated that intervention with vitamin D₃ and calcium reduced (47%) the risk of developing the undesirable event (glucose > 100 mg/dl), showing that 2,29 patients should be treated to decrease an undesirable event (NNT).

Conclusion: The use of the analyzed micronutrients in critically ill patients with no previous diagnosis of diabetes requires more research that addresses to limitations posed here. Due to the limited literature found about similar studies, this investigation would provide another alternative for reducing hyperglycemia in these patients.

(Nutr Hosp. 2015;31:2103-2108)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8526

Key words: Stress hyperglycemia. Vitamin D₃, Calcium.

Introducción

La hiperglucemia de estrés es muy común y ocasiona altos costos de salud en el cuidado de pacientes hospitalizados, ésta es definida como valores de glucemia superiores a 140 mg/dl, sin presentar historia previa en la admisión de DM estando presente en el 40% de los pacientes en estado crítico y en un 80% en pacientes después de ser sometidos a cirugía cardíaca. El riesgo de complicaciones hospitalarias relacionadas con la severidad de la hiperglucemia se observa en mayor proporción en pacientes sin diabetes al ingreso que en aquellos quienes ya están diagnosticados previamente¹ En pacientes en estado crítico en UCI se asocia con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad².

La elevación de la glucosa sanguínea en ausencia de DM está asociada con varios tipos de eventos tales como quemaduras, trauma, infarto del miocardio, y sépsis, ésta es conocida como hiperglucemia de estrés³ la que a su vez induce resistencia a la insulina⁴; la hipoglucemia es una complicación que se puede observar en pacientes a quienes se les controla la cifra de glucemia. A este respecto Bilotta et al observaron en su estudio que los pacientes que desarrollaron hipoglucemia tuvieron mayor riesgo de mortalidad comparados con los pacientes que no presentaban ésta condición⁵. Estudios in vivo e invitro, han proporcionado fuerte evidencia de que la vitamina D juega un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia a la glucosa a través de efectos en la secreción y sensibilidad a la insulina⁶. A éste respecto, Moreira et al refieren que la deficiencia de vitamina D está positivamente asociada con resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus tipo 2, sin embargo recomiendan más estudios para entender ésta relación⁷. La Vitamina D posee varias acciones biológicas y moleculares aparte de su papel en la homeostasis del calcio, estudios experimentales muestran que la vitamina D modula la respuesta inmune y

la respuesta inflamatoria⁸ La secreción de insulina y la sensibilidad dependen de la concentración de calcio intracelular, y la vitamina D se ha encontrado que regula el flujo de calcio dentro de la célula⁹

Estudios de meta-análisis sugieren que la deficiencia de vitamina D tiene una asociación negativa en la sobrevida de los individuos; es decir, la suplementación puede disminuir la mortalidad en general¹⁰

Éste estudio pretende conocer el comportamiento de dos micronutrientes como la vitamina D₃ y el calcio en los niveles de glucemia de pacientes hiperglucémicos no diabéticos con eventos críticos, buscando una alternativa para éste grupo de población.

Material y métodos

La presente investigación corresponde a un ensayo clínico, ejecutado en la UCI adultos del hospital Erasmo Meóz de la Ciudad de Cúcuta, la cual fue aprobada por el comité de ética de la institución considerada como investigación con riesgo mínimo basada en la resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, así como lo especificado en la declaración de Helsinki para investigación en humanos¹¹

Población

La población estuvo conformada por 139 pacientes que ingresaron a la UCI adultos en un período de 6 meses con diagnóstico médico principal de trauma (tiempo de ocurrencia del evento no mayor a 3 horas) o sépsis (diagnóstico médico establecido menor de 3 horas) que adicionalmente presentarían hiperglucemia (glucemia > de 100 mg/dl) sin antecedente de DM.

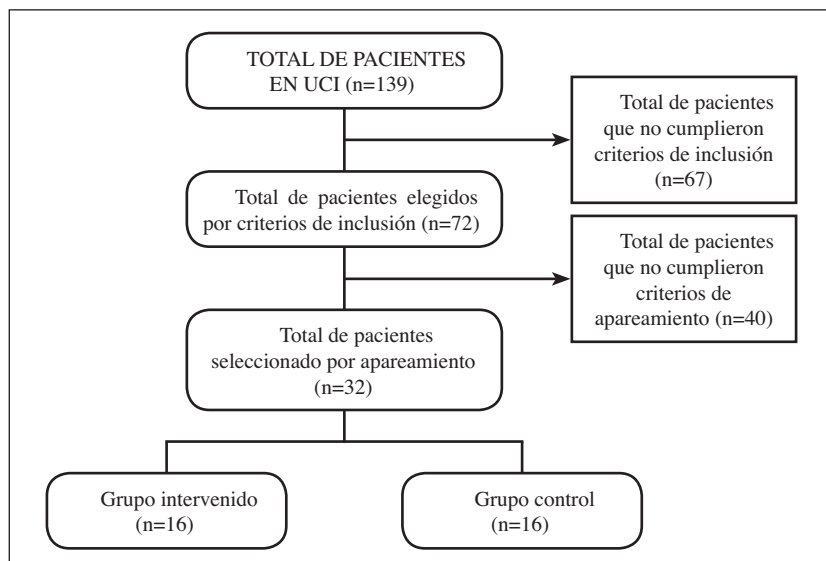


Fig. 1.—Conformación de los grupos en el ensayo clínico.

Muestra y conformación de los grupos

La muestra se obtuvo de la población seleccionada, la que a su vez cumplió con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, glucemia menor a 180 mg/dl (por protocolo institucional no se les administraría insulina), cifras de calcio sérico menor de 10,5 mg/dl, cifras de fósforo sérico menor de 4,5 mg/dl, autorización por parte de sus familiares mediante un consentimiento informado para la participación en el estudio, pacientes sin diagnóstico previo de hipoglucemia, pacientes en manejo médico sin el uso de corticosteroides durante el tiempo de estudio, quedando la muestra conformada por un total de 72 pacientes.

Una vez ingresado el individuo al grupo de intervención se realizó la selección del grupo control mediante el apareamiento de los pacientes con unos factores pronósticos similares a su homólogo del grupo de intervención (edad, género, cifra de glucemia de ingreso y grado de catabolismo) reduciendo el número total de pacientes a 32 (16 en el grupo Intervenido y 16 en el grupo control).

El primer paciente en ser ingresado era nominado como el paciente a intervenir. El emparejamiento (paciente control) se buscaba durante o posterior a la estancia hospitalaria del primero. Si durante los 6 meses no se lograba el apareamiento, el intervenido, a pesar de cumplir con los criterios de inclusión, no era tenido en cuenta para el desarrollo del estudio.

Intervención

Con formulación del médico de turno de la UCI, se administraron los 2 micronutrientes a los pacientes del grupo intervenido desde su ingreso al estudio, registrando la hora para posteriormente seguir suministrándolos cada 24 horas. Cada paciente fue monitoreado por un total de 72 horas; la cantidad de micronutrientes administrados fue de 1000 UI de Vitamina D₃ por vía oral y 1 vial de gluconato de calcio (1.000 mg de calcio), por vía endovenosa cada 24 horas. La totalidad de los micronutrientes utilizados en el periodo de estudio para cada paciente intervenido fue de 3.000 UI de vit D₃ y 3.000 mg de calcio. El grupo control se conformó por apareamiento con los pacientes que ingresaron al grupo intervenido y no se les administró ninguno de los 2 micronutrientes. Las glucemias obtenidas se denominaron como: glucemia de ingreso, glucemia a las 24 horas, glucemia a las 48 y, glucemia a las 72 horas, así mismo a todos los pacientes de los dos grupos estudiados se les suministró una cantidad de dextrosa endovenosa equivalente a 150 g/día de carbohidratos, que corresponde a la cantidad de éste macronutriente que se le administra a los pacientes en la UCI adultos por protocolo institucional. Adicional, cada uno de los pacientes fue valorado por la Nutricionista- Dietista de la institución utilizando un formato de Valoración Global Subjetiva (VGS) con el fin de evaluar su estado

nutricional. Durante el período de estudio los 16 pacientes que conformaron cada uno de los grupos continuaron con el seguimiento correspondiente y posterior análisis; no hubo pérdida de éstos en el proceso llevado a cabo.

A cada uno de los pacientes de los grupos analizados se le realizó los siguientes exámenes de laboratorio:

-Nitrógeno Ureico Urinario (NUU): Se determinó a través de la cifra urinaria de úrea en 24 horas, utilizando los reactivos de laboratorios Wiener por el método úrea uv cinética AA. El grado de catabolismo se determinó utilizando las cifras de NUU de acuerdo con los siguientes puntos de corte: < de 5 g/d (sin catabolismo), entre 5 y 10 g/d (catabolismo leve), entre 10 y 15 g/d (catabolismo moderado), > 15 g/d (catabolismo severo)¹².

-Glucemia: Ésta se realizó central, debido a que se ha reportado, que las glucemias capilares no son muy exactas dado que tienden a sobreestimar las cifras séricas en pacientes en estado crítico en unidad de cuidado intensivo^{13,14}. Para el análisis de las glucemias se utilizó glucemia enzimática AA líquida de laboratorios Wiener y un kit comercial basado en el mismo principio.

- Calcemia: Se determinó solo una vez y se utilizó el método colorimétrico directo utilizando Arsenazo III AA de laboratorios Wiener, procediendo de acuerdo con las condiciones del fabricante. El punto de corte para considerar el ingreso al estudio fue una cifra de calcio < de 10,5 mg/dl.

- Fosfatemia: Se realizó solo una vez, utilizando reactivos de fosfatemia de laboratorios Wiener. Se tomó como criterio de inclusión una cifra < a 4,5 mg/dl.

Análisis estadístico

Se realizó una exploración de las variables estudiadas con el fin de observar su comportamiento, posteriormente se llevó a cabo un análisis descriptivo, utilizando estadísticas T student para muestras independientes. Finalmente, se calculó el Riesgo Relativo (RR), la Reducción Relativa de Riesgo (RRA), Reducción Absoluta de Riesgo (RRA) y el Número Necesario a Tratar (NNT). Se utilizó el paquete estadístico Spss Versión 20.

Resultados

Los grupos de intervención (n=16) y de control (n=16), presentaron una edad promedio de 42,8 y 44,37 años (p=0,542), respectivamente. El promedio de NUU fue de 14,42 g/d para el grupo intervenido y 14,69 g/d para el grupo control (p=0,906). Adicionalmente, se obtuvo un grado de catabolismo moderado o severo en el 87,5% de los pacientes intervenidos y 81,25% de los pacientes control corroborando que los pacientes se encontraban en grado de catabolismo al-

tamente representativo, así mismo el diagnóstico predominante fue trauma ocurriendo en el 75% de éstos. La VGS mostró un estado nutricional clasificado como bien nutrido en el 68,75% de los pacientes en cada uno de los grupos; los demás datos se muestran en la tabla I.

Al comparar los promedios de glucemia al ingreso entre el grupo de intervención y el grupo control las cuales correspondieron a 152,61 y 153,30 mg/dl respectivamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,922$); sin embargo, para el tercer día el comportamiento de éstas en el grupo de intervención fue de 98,41 mg/dl y en el grupo control de 141,66 mg/dl, mostrando diferencias significativas ($p<0,000$). Los demás datos se muestran en la tabla II y figura 2.

La tabla III, muestra que la intervención con vitamina D₃ y Calcio reduce el riesgo de desarrollo del evento indeseado (mantener la glucemia por encima de 100 mg/dl) en un 47%, mostrando que se deben tratar 2,29 pacientes para disminuir un evento indeseable (NNT). Los demás datos se muestran en la tabla III.

Discusión

Este estudio analizó el comportamiento de los micronutrientes vitamina D₃ y el calcio sobre las cifras séricas de glucemia mediante un ensayo clínico en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, quienes presentaban hiperglucemia en una unidad de cuidado intensivo; dado que la hiperglucemia en pacientes en estado crítico es considerada que actúa como un predictor pronóstico y marcador de morbimortalidad y su control con insulina es un tema controvertido en la medicina intensiva¹⁵. El estado nutricional de los pacientes estudiados, correspondió a una población con más de la mitad de ellos clasificados según VGS como bien

nutridos, cifra que se encuentra en contraposición con lo encontrado por Fontes et al y Moriana et al quienes reportaron un 54% y 50% de malnutrición respectivamente en pacientes en estado crítico y hospitalizados respectivamente^{16,17}. La diferencia en nuestro estudio posiblemente obedece a la presencia de pacientes con eventos críticos recientes (máximo 3 horas) que por el corto periodo de tiempo no ha impactado aún en el estado nutricional. En lo relacionado con la vitamina D, algunos estudios han encontrado asociación entre la disminución en los niveles de ésta vitamina, con la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y la diabetes tipo 2^{18,19}, aun cuando en ésta investigación no se midieron los niveles séricos de Vitamina D₃, se podría suponer que la intolerancia a la glucosa manifestada por la hiperglucemia de éstos pacientes respondiera a la administración de los 2 micronutrientes con los que se intervino el grupo, por la posible deficiencia de ésta vitamina como lo reportó Lee et al quien en un grupo de 42 pacientes en estado crítico encontró una alta deficiencia (55%) de vitamina D en la población estudiada²⁰. En lo relacionado con el calcio se ha reportado, que éste regularía la síntesis de insulina dentro de las células β pancreática así como su secreción siendo a su vez sus niveles séricos mediados por la vitamina D²¹. Las diferencias significativas encontradas entre la glucemia de ingreso y la glucemia a las 72 horas, con disminución de sus cifras en el grupo intervenido, se debe posiblemente a las dosis acumuladas que el paciente poseía de los micronutrientes administrados, lo que indicaría que a partir de 3.000 UI de vitamina D₃ y 3.000 mg de calcio se favorecería que el proceso de disminución de las cifras de glucemia suceda de un modo más rápido que en aquellos pacientes a los cuales éstos micronutrientes no se les administró. A éste respecto en un estudio realizado por Von Hurst et al. encontraron que en mujeres resistentes a la insulina, obesas, no diabéticas con deficiencia de vitamina D

TABLA I
Características de la Población estudiada

	<i>Grupo intervenido</i>		<i>Grupo Control</i>	
Sexo				
Femenino	5	31,25%	5	31,25%
Masculino	11	68,75%	11	68,85%
Grado de Catabolismo				
Leve	2	12,50%	3	18,75%
Moderado	8	50,00%	6	37,50%
Severo	6	37,50%	7	43,75%
Diagnóstico de los pacientes				
Trauma	12	75,00%	12	75,00%
Sépsis	4	25,00%	4	25,00%
Valoración Global Subjetiva				
Bien nutrido	11	68,75%	11	68,75%
Moderadamente malnutrido	1	6,25%	3	18,75%
Severamente malnutrido	4	25,00%	2	12,50%

TABLA II
Comparación glucemias por días, entre cada grupo

	Grupo intervenido		Grupo Control		Valor P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Glucemia de ingreso	152,61	21,02	153,30	21,17	0,922*
Glucemia 24 horas	134,58	18,79	141,25	26,07	0,413*
Glucemia 48 horas	114,52	26,50	143,28	25,39	0,006**
Glucemia 72 horas	98,41	19,82	141,66	27,42	<0,000*

*T student para muestras independientes. **Suma de rangos U Mann de Withney

quienes recibieron un tratamiento con 4.000 UI/día de vitamina D₃ por 6 meses con un total de 730.000 UI, mejoraron la resistencia a la insulina cuando las cifras séricas de dicha vitamina se normalizaron²², así mismo Moreira et al. reportaron que los suplementos de vitamina D mejoraron la sensibilidad a la insulina facilitando su exocitosis, mostrando un efecto en la disminución de las citoquinas inflamatorias que juegan un papel en la resistencia a la insulina y en la apoptosis de las células beta⁷, esta resistencia a la insulina es común⁴ en pacientes en estado crítico, característica que podría tener la población referida en la presente investigación aun cuando dicha variable no fue determinada, así mismo es frecuente la presencia de hiperglucemia de estrés manifestada en los pacientes objeto del estudio la cual también está reportada¹. Resultados de estudios clínicos controlados han planteado preguntas sobre la seguridad y la eficacia del control estricto de la glucosa (80 a 110 mg/dl) para mejorar el pronóstico clínico como disminución de complicaciones y mortalidad hospitalaria sin un aumento del riesgo de hipoglucemia grave^{23,24} a este respecto un meta-análisis realizado por Griesdale et al, permitió concluir que el tratamiento intensivo con insulina no parece tener

TABLA III
Medidas de asociación e impacto

	Grupo intervenido	
	Riesgo Relativo	Intervalo de Confianza 95%
Riesgo Relativo	0,53	0,32-0,88
Reducción Relativa del Riesgo	0,47	0,12-0,68
Reducción Absoluta del Riesgo	0,44	0,17-0,71
Número necesario a tratar	2,29	1,41-6,05

impacto positivo sobre la mortalidad del paciente crítico e incrementa de modo significativo la incidencia de hipoglucemia²⁵. De otra manera, Zoungas et al. Sugieren que hay un incremento en el riesgo de complicaciones hospitalarias y mortalidad en pacientes que experimentan severa hipoglucemia²⁶. En el actual estudio, debido a que la presencia de hipoglucemia no se observó en ninguno de los pacientes, se considera que podría favorecer el pronóstico de los mismos, pues en el estudio de Arabi et al. establecieron la ocuren-

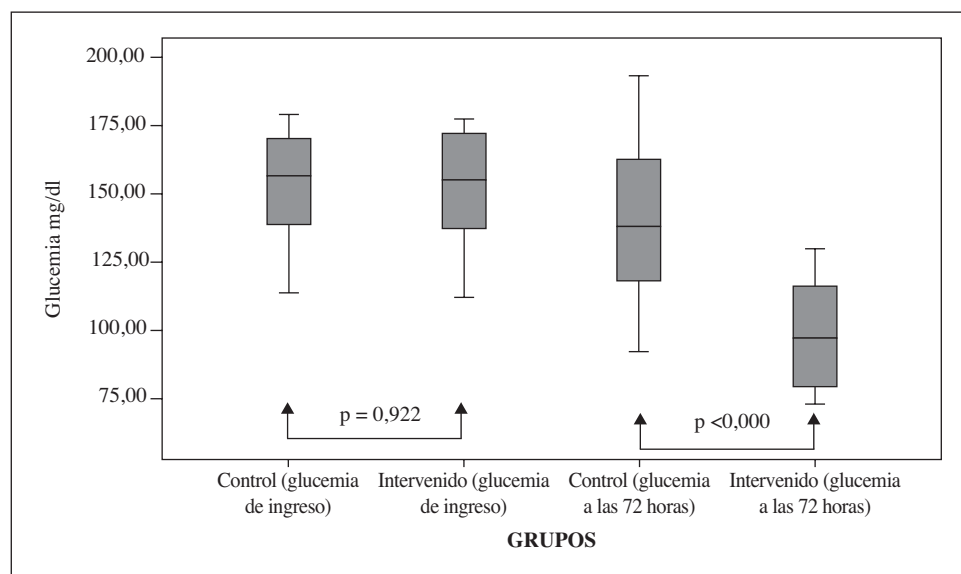


Fig. 2.-Comparación entre las glucemias de los grupos de intervención y control; el día de ingreso y a las 72 horas.

cia de hipoglucemia en el 16% de los 523 pacientes estudiados, considerándola como un factor de riesgo adicional producido por el tratamiento intensivo con insulina²⁷.

Conclusión

La utilización de los micronutrientes analizados en este estudio en pacientes críticos con hiperglucemia internados en una UCI adultos sin diagnóstico previo de diabetes, requiere de más investigaciones que contemplen las limitaciones aquí planteadas. Dada la poca literatura encontrada en estudios similares, la investigación elaborada proporcionaría otra alternativa para ser tomada en cuenta en la disminución de la hiperglucemia de estos pacientes.

Referencias

1. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez G E. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Practi & Res Clini Endocrinol Metab* 2011; 25 (5): 813–24.
2. Viana MV, Moraes RB, Fabbri AR, Santos MF, Gerchman F. Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014; 26(1):71-6.
3. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373 (9677):1798-807.
4. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French C. J, Hart G K, Taori G, Hegarty M, Bailey M. Hypoglycemia and Outcome in Critically Ill Patients. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3), 217–24.
5. Bilotta F, Rosa G. Glycemia management in critical care patients. *World J Diabetes* 2012; 3 (7):130-4.
6. Liu E, Meigs J B, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth S L, & Jacques PF. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Markers of the Insulin Resistant Phenotype in Nondiabetic Adults. *J Nutr* 2009; 139(2): 329–34.
7. Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab* 2010; 5(4): e 155 – e 65.
8. Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* 2011; 27 (4): 399–404.
9. Meerza D, Naseem I, Ahmed J. Can Vitamin D be a potential treatment for Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2010; 4 (4): 245–8.
10. Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2010;106 (6):798–805.
11. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html (Consultado en Abril 9 de 2012).
12. Gómez A E. Nutrición Terapéutica del Adulto. 1ra ed. Bucaramanga (Colombia): Ediciones UIS; 2006 p. 73.
13. Holzinger U, Warsazwaka J, Kitzberger R, Herkener H, Metnitz PGH, Madl C et al. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med* 2009; 35 (8): 1383–9.
14. Fekih M, Hassen S, Ayed R, Gharbi H, Ben Sik Ali H, Marghli S, Elatrous S. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 87– 91.
15. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva* 2010; 34(4):273–81.
16. Fontes D, Generoso S de V, Toulson M, Correia D. Subjective global assessment: A reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients *Clin Nutr* 2014; 33(2): 291-5.
17. Moriana M, Civera M, Artero A, Real JT, Caro J, Ascaso JF et al. Validity of subjective global assessment as a screening method for hospital malnutrition. Prevalence of malnutrition in a tertiary hospital. *Endocrinol Nutr* 2014; 61 (4): 184-9.
18. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168(15):1629–37.
19. Michos ED, Reis JP, & Melamed ML. Vitamin D status and cardiovascular health: A 2009 update. *Open. Clin Chem J* 2010;3 (001):51–9. <http://bentham.org/open/tocchemj/open-access2.htm>.
20. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(18):1912-4.
21. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D: Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(3):185–7.
22. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103(4): 549–55.
23. NICE-SUGAR Study investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283-7.
24. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C , Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35(10): 1738-48.
25. Griesdale D. E. G, de Souza R. J, Van Dam R. M, Heyland D. K, Cook D J, Malhotra A et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180 (8), 821–7.
26. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan B, Li Q, Biostat M et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1410–8.
27. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: Predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med* 2009; 37(9):2536–44.



Original/Síndrome metabólico

Presión sistólica, obesidad abdominal y grasa corporal, predictores del síndrome metabólico en preescolares españoles

Ana Isabel Gutiérrez Hervás¹, María Mercedes Rizo Baeza², Natalia Martínez Amorós²
y Ernesto Cortés Castell¹

¹Universidad Miguel Hernández. ²Universidad de Alicante. España.

Resumen

Se plantea como objetivo determinar la presencia de predictores de síndrome metabólico en niños de 2 a 7 años en relación a su estado nutricional.

Método: Estudio descriptivo con análisis cuantitativo en 260 niños de 2-7 años (135 niñas y 125 niños), 66% del total censados. Se midieron parámetros antropométricos y tensión arterial y se calcularon IMC, grasa corporal según Hoffman e índice cintura-talla (ICT). Se realizaron subgrupos con Z-Score del IMC según edad y sexo (bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad), según grasa corporal (normal y con exceso), ICT (normal y obesidad abdominal) y tensión sistólica (normotensos e hipertensos según edad y sexo). Se utilizó como variable principal la clasificación según Z-Score del IMC.

Resultados: La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue del 27%, sin diferencias por sexo. El estado nutricional relacionó significativamente con tensión arterial, grasa corporal e índice cintura-talla. Mayor porcentaje de obesos con tensión arterial sistólica alta que de normonutridos (OR=4.1; IC95% 1.7-9.8; p<0,001). Mayor riesgo de hipertensión en obesidad abdominal (OR=84.4; IC95% 17.8-194.0; p<0,001). El ICT correlaciona con los grupos de tensión arterial sistólica (p<0,001). La distribución según ICT es concordante con la de Z-Score de IMC, aumentando la obesidad abdominal con el IMC (en el 96.8% de obesos coinciden ambos criterios).

Conclusión: Se presenta una relación directa entre sobrepeso y obesidad con hipertensión arterial, grasa corporal y obesidad abdominal en preescolares. Se muestra la validez de valores antropométricos accesibles (ICT y porcentaje de grasa corporal) para estudiar factores de riesgo del síndrome metabólico.

(Nutr Hosp. 2015;31:2109-2114)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8685

Palabras clave: Presión arterial. Grasa corporal. Obesidad abdominal. Composición corporal. Preescolares.

SYSTOLIC PRESSURE, ABDOMINAL OBESITY AND BODY FAT, METABOLIC SYNDROME PREDICTORS IN SPANISH PRESCHOOLERS

Abstract

Objective: The aim of this paper is to determine the presence of metabolic syndrome predictors in 2-to-7-year-old children according to nutrition state.

Method: A descriptive study with quantitative analysis was conducted in 260 2-to-7-year-old children (135 girls and 125 boys), 66% of the total census. Anthropometric parameters and blood pressure were measured and BMI, body fat by Hoffman and waist-to-height ratio (ICT) were calculated. Subgroups according BMI Z-Score by age and gender (low weight, normal weight, overweight and obesity), body fat (normal and excess), ICT (normal and abdominal obesity) and systolic pressure (normotensive and hypertensive by age and gender) were performed. BMI Z-Score classification was primary endpoint used.

Results: Combined prevalence of overweight and obesity was 27%, with no difference by sex. Nutritional state was significantly associated with blood pressure, body fat and abdominal obesity as waist-to-height ratio. Higher percentage of obese children had high systolic blood pressure versus normal weight children (OR = 4.1; 95% CI 1.7-9.8; p <0.001). Higher hypertension risk was found in abdominal obesity group (OR = 84.4, 95% CI 17.8-194.0; p <0.001). ICT correlates with groups of systolic blood pressure (p <0.001). Distribution by ICT is consistent with the BMI Z-Score ones, increasing abdominal obesity with BMI (in 96.8% of obese match both criteria).

Conclusion: A direct relation between overweight and obesity with hypertension, body fat and abdominal obesity in preschoolers is presented. It is showed the validity of accessible anthropometric (ICT and body fat percentage) to study metabolic syndrome risk factors.

(Nutr Hosp. 2015;31:2109-2114)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8685

Key words: Systolic pressure. Body fat. Obesity. Abdominal. Body composition. Children preschool.

Correspondencia: Ernesto Cortés Castell.
E-mail: ernesto.cortes@umh.es

Recibido: 31-I-2015.
Aceptado: 20-II-2015.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) se presenta con amplias variaciones fenotípicas en personas con una predisposición genética determinada que a su vez está condicionada por factores ambientales. Se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina, asociada a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso de HDL-Colesterol, presencia de LDL-Colesterol tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico^{1,2} y el riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo II³. Como factores ambientales asociados al SM están la obesidad central o abdominal, el sedentarismo, la ingesta de una dieta hipercalórica rica en grasas e hidratos de carbono y el tabaquismo. Las últimas cifras de prevalencia en España son del 23,9% en hombres y del 12,8% en mujeres³.

El rápido incremento del sobrepeso y la obesidad a edades cada vez más tempranas, explica la gran prevalencia de este síndrome. Aparece incluso en áreas geográficas que no solían verse afectadas debido a sus dietas y estilos de vida saludables. Su impacto es enorme y se considera que los gastos para su asistencia sanitaria y social aumenten en un futuro. Su detección y tratamiento precoces son importantes para mejorar los indicadores de salud de la población¹. Por ello, el SM en niños es el objeto de numerosas investigaciones en la actualidad, debido al aumento de prevalencia en los últimos años^{4,5} también en niños españoles de temprana edad⁶.

Para su diagnóstico no existe definición consensuada internacionalmente, pero en la práctica clínica se considera cuando se dan simultáneamente tres o más de sus factores de riesgo: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia debida a un aumento del LDL, hipertensión arterial e hiperglucemia en ayunas.

Sin embargo, la obesidad es el factor con mayor predisponencia⁷ ya que el tejido adiposo, sobre todo el visceral o abdominal, es muy activo en la liberación de distintas sustancias proinflamatorias, que pueden favorecer la resistencia a la insulina (RI) y/o de daño endotelial. El tejido adiposo está considerado un órgano endocrino con secreción hormonal⁸. Por otro lado, la obesidad tiene una estrecha relación con la resistencia a la insulina. Generalmente, la RI aumenta con el incremento del contenido de grasa corporal. Por ese motivo, el estado nutricional de los menores mediante el índice de masa corporal y la acumulación de grasa corporal han sido los principales factores estudiados en nuestra investigación.

En población de preescolares y escolares, el cribado de factores de riesgo es complicado respecto a los datos analíticos. Más fácil es iniciar como medida del posible riesgo aquellos parámetros que no incluyan una intervención invasiva sobre el niño. En el presente

trabajo se han utilizado las medidas de tensión arterial y diferentes parámetros antropométricos con este fin. Se ha planteado como objetivo determinar la presencia de estos factores de riesgo de síndrome metabólico en niños de 2 a 7 años en relación a su estado de nutrición.

Material y métodos

Diseño. Se realizó un estudio descriptivo con análisis cuantitativo en niños de 2 a 7 años.

Población. La población total es de 394 niños de 2 a 7 años censados. Es un pueblo de la provincia de Alicante (Rafal), situado en una zona rural con nivel socioeconómico familiar medio-bajo y con un 22,5% de niños con padres inmigrantes, de origen mayoritariamente marroquí. Dicho estudio se realizó durante el periodo comprendido entre junio y diciembre de 2013, invitando a participar a todos los niños voluntariamente a través del colegio, guarderías y ayuntamiento.

Participantes. Un total de 260 niños participaron en el estudio, 135 niñas (52%) de edad media 5,0 (SD 1,5) años y 125 niños (48%) de 5,1 (SD 1,4) años. Lo que supone un 66% de los niños de esas edades del municipio.

Los criterios de inclusión de la muestra aplicados fueron: niños de 2 a 7 años de edad; cuyos padres hayan sido informados acerca del estudio y hayan leído y firmado el consentimiento informado. Como criterios de exclusión: niños menores de 2 o mayores de 7 años; con enfermedades crónicas (diabetes, Síndrome de Down...) y todos aquellos niños cuyos padres no firmaron el consentimiento informado para participar en este estudio. Las mediciones antropométricas a los niños fueron realizadas en el aula polivalente del colegio, en las guarderías y la consulta de pediatría del consultorio médico de la población.

Instrumentos. Se utilizó una báscula Seca, un tallímetro, dos cintas métricas y dos plicómetros Holtan y un tensiómetro digital Omron con dos manguitos pediátricos de diferentes diámetros y uno de adulto de la talla M. Los parámetros fueron medidos por dos nutricionistas entrenados. Se recogieron: peso, talla, circunferencia abdominal, tensión arterial y los pliegues cutáneos: bicipital, tricipital, subescapular y supraíliaco.

El estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Alicante.

Procedimiento. En la valoración antropométrica, los nutricionistas llevaban a los niños al aula polivalente en grupos de 4, donde hacían un dibujo o jugaban con puzzles o juguetes del aula mientras esperaban su turno para la recogida de datos. Se les ayudaba a descalzarse y quedarse en ropa interior y se procedía al pesado, tallado, toma de la tensión arterial, medida de cintura y pliegues cutáneos enumerados anteriormente por triplicado siguiendo las recomendaciones de la National Health and Nutrition Examination Study (NHANES)⁹ y la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰. La tensión arterial se midió estando los niños sentados y con el brazo apoyado en una mesa adecuada a su altura, colocando el

manguito de talla adecuada a la longitud del brazo¹¹. En las mediciones llevadas a cabo en la consulta de pediatría los niños acudían acompañados de sus padres.

Variables. Con los parámetros obtenidos se calcularon el Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m²) y el Z-score del IMC en relación a su edad y sexo con ayuda del programa Seinaptraker. Se clasificó a los niños en función del Z-score del IMC en 4 subgrupos: bajopeso Zs ≤-1, normopeso Zs -0,99-0,99, sobrepeso Zs ≥1 y obesidad Zs ≥2.

También se calcularon el índice cintura/talla (ICT) (cm/cm) y el porcentaje de grasa corporal, utilizando los pliegues cutáneos y la ecuación de Hoffman¹² para el cálculo del contenido de grasa corporal total (GC):

$$\%GC=100[6.371 + 0.488 * \text{peso} + 0.128 * \text{tricipital} (11.138 * \text{altura} + 0.645 * \text{género} - 0.188 * \text{edad})/\text{peso}.$$

(Altura en cm; género 0=chicos; 1=chicas; edad en años)

Con estos resultados se crearon diferentes grupos para cada variable: con el ICT se consideró sobrepeso en niñas cuando este era ≥0.47 y <0.50 y obesidad abdominal con ICT≥0,50 y en niños sobrepeso con ICT ≥0.48 y <0.51 y obesidad ≥51¹³. Por otra parte, se consideró que había un exceso de grasa en los niños que tenían un porcentaje superior al 30% de grasa corporal total¹⁴. Además se crearon 3 grupos para tensión sistólica: normotensión (<p90), tensión arterial alta (≥p90 y <p95) y tensión arterial muy alta (≥p95) siguiendo la definición y clasificación de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión¹⁵ y los percentiles para dicha tensión según edad del estudio de Kay¹⁶.

Análisis estadístico. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22.0. Para determinar si existen diferencias significativas en la distribución de los niños y niñas según su estado de nutrición se realizó la prueba Chi cuadrado. Para determinar correlaciones se realizó el estudio de regresión lineal del porcentaje de grasa corporal calculado con la fórmula de Hoffman frente al Z-Score del IMC en ambos sexos, así como del índice cintura/talla. Así mismo, para verificar la bondad de la fórmula utilizada se realizó el estudio estadístico entre los porcentajes de grasa obtenidos según estado de nutrición. Por último, se realizó la prueba el estudio de regresión lineal de la tensión arterial frente al Z-Score

del IMC con las pruebas Chi cuadrado, el test Kruskal-Wallis y la OR. Se consideró significación estadística para p<0.05.

Resultados

La distribución de los niños de 2 a 7 años de edad en la población estudiada según su estado nutricional fue del 14,6% de bajopeso, 58,1% normopeso, 15% sobrepeso y 12,3% obesidad, con un total del 41,9% de menores con un estado nutricional inadecuado. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de esta población fue del 27%. La distribución por sexo fue similar en todos los grupos de estado nutricional, sin diferencias significativas según el test de Chi cuadrado.

El estado nutricional de los preescolares, según el Z-Score del IMC, se relacionó de forma significativa según el test Kruskal-Wallis con todas las variables estudiadas; tensión arterial (sistólica y diastólica), porcentaje de grasa corporal y obesidad abdominal mediante índice cintura-talla (Tabla I).

Los grupos de tensión arterial sistólica, siguiendo la clasificación citada anteriormente en el apartado de metodología, presentaron una correlación con el estado nutricional de los niños, con diferencias significativas con p<0,05 en el test Chi-cuadrado (Tabla II). Los grupos de tensión arterial diastólica también presentaron una correlación con el estado nutricional de los menores.

En el grupo de obesidad se encontró un mayor porcentaje de niños con tensión arterial sistólica alta. Además, la OR mostró un riesgo mayor de hipertensión arterial frente a los normonutridos (OR=4.1 IC95% 1.7-9.8; p<0,001).

Los porcentajes de grasa corporal obtenidos presentaron una mayor correlación con el estado de tensión arterial sistólica, (p<0,001) en el Test Kruskal-Wallis (Figura 1). También presentaron correlación con el estado nutricional de los niños según Z-Score de IMC, con diferencias significativas (p<0,001). Los clasificados como obesos según grasa corporal presentan mayor riesgo de tensión arterial elevada (OR=84.4; IC95% 17.8-194.0; p<0,001).

Respecto al índice cintura/talla (Figura 2), también presentaron un buen nivel de correlación frente a los

Tabla I

Valores de la presión arterial sistólica y diastólica, porcentaje de grasa corporal e índice cintura talla (media, desviación estándar y mediana) según estado de nutrición en niños de 2 a 7 años de edad

Estado nutricional	Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)	% Grasa corporal	ICT
Bajo peso (n=38)	90,7(14,3)89,5	57,8(9,7)57,0	16,0(4,4)15,9	0,47(0,03)0,47
Normopeso (n=151)	99,4(14,3)99,8	62,5(10,7)61	21,2(3,5)21,2	0,50(0,03)0,50
Sobrepeso (n=39)	101,4(11,1)100,0	66,2(11,0)65,0	26,7(2,5)27,0	0,55(0,04)0,54
Obesidad (n=32)	110,4(18,2)108,5	68,6(12,9)70,0	30,8(3,0)31,1	0,59(0,03)0,59
Test Kruskal-Wallis (p)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabla II

Número de niños que presentan valores de presión arterial sistólica igual o superiores al P95 para la edad¹⁶, porcentaje de grasa elevado¹⁴ según Hoffman y sobrepeso u obesidad según el índice cintura/talla¹³ según estado nutricional

	Grupo IMC				Total
	Bajo peso	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	
Número de niños	38	151	39	32	260
Sistólica alta	2(5.3%)	23(15.2%)	7(17.9%)	13(40.6%)	45(17.3%)
% grasa >30	0	2(1.3%)	2(5.1%)	17(53.1%)	21(8.1%)
Sobrepeso según Índice cintura/talla	9(23.7%)	53(35.1%)	4(10.2%)	0	66(25.4%)
Obesidad según Índice cintura/talla	5(13.1%)	61(40.4%)	34(87.2%)	31(96.8%)	131(50.4%)

grupos de tensión arterial sistólica ($p < 0,001$) del test Kruskal-Wallis. La distribución según grupos de ICT (Tabla II) es concordante con la clasificación según Z-Score de IMC, aumentando claramente en el caso de la obesidad abdominal según dicho índice con la clasificación de obesos según IMC (96.8%).

Discusión

Hay un alto porcentaje de niños en las edades de 2 a 7 años que presentan ya alguno de los factores identificativos del síndrome metabólico, ya encontrados en otras poblaciones españolas en niños de edad temprana⁶ y en adolescentes de México¹⁷.

Al igual que en otros estudios, existe una relación significativa entre el estado nutricional de los preescolares y sus valores de tensión arterial¹⁸, el porcentaje de grasa

corporal^{19,20} y la obesidad abdominal^{21,22}, siendo todos ellos factores de riesgo para el síndrome metabólico²¹⁻²⁴.

Los valores de presión arterial sistólica están significativamente elevados en los casos de sobrepeso y obesidad, al igual que los porcentajes de grasa corporal. También se ha detectado un mayor número de niños con obesidad abdominal, diagnosticada mediante el ICT, en estos grupos^{13,25}. A medida que aumenta el IMC de los menores estos tienden a acumular más grasa corporal, principalmente en la zona abdominal. Además, se produce un incremento en sus valores de presión arterial.

El sobrepeso y la obesidad infantil, calculado mediante el percentil o Z-Score del IMC, se había relacionado anteriormente con la hipertensión arterial^{15,16,24}.

Respecto a la grasa corporal, una revisión resalta su relación con el síndrome metabólico y la posible resistencia a la insulina debido a que el tejido adiposo se considera un órgano endocrino con secreción hormonal⁸.

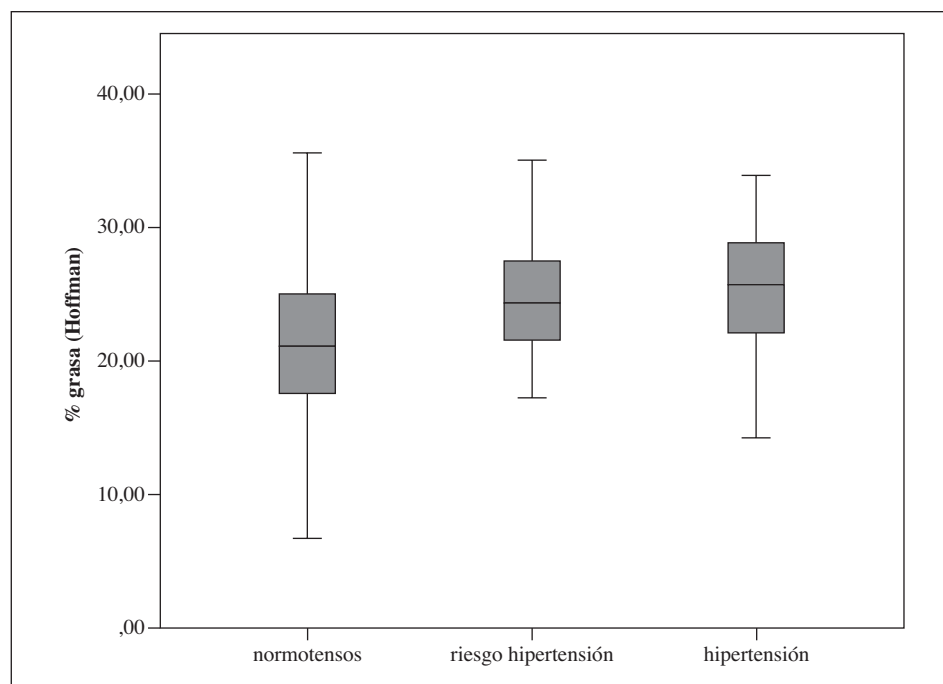


Fig. 1.—Porcentaje de grasa corporal y estado de tensión sistólica.

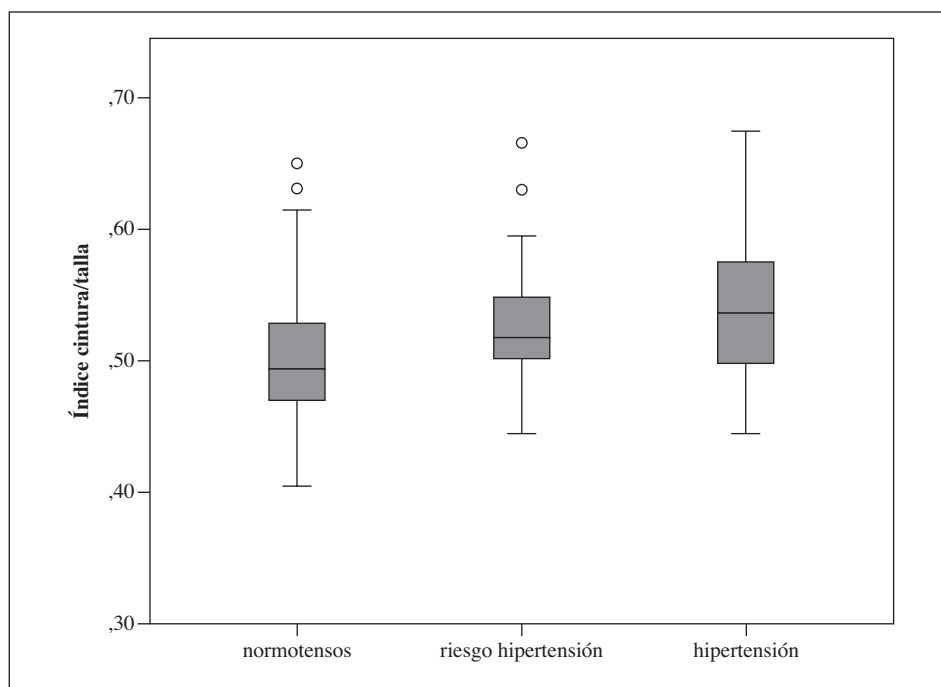


Fig. 2.-Índice cintura talla respecto al grado de tensión sistólica.

El ICT se utiliza para diagnosticar fácilmente la obesidad abdominal en menores^{26,27}, esta obesidad está relacionada tanto con la Diabetes Mellitus tipo II como con enfermedades cardiovasculares^{26,27}, siendo estas dos patologías dos de los principales factores de riesgo para el síndrome metabólico^{17,20}. También se ha relacionado recientemente de forma directa el ICT con el síndrome metabólico²² y la hipertensión arterial²⁵.

Igual que en nuestro estudio, se ha determinado que el síndrome metabólico tiene relación directa con el peso del menor, pero no con el sexo ni con la edad en adolescentes¹⁷. Así mismo, la resistencia a la insulina y los marcadores inflamatorios presentes en el síndrome metabólico están estrechamente relacionados con la obesidad en adolescentes²⁸.

Fortalezas y limitaciones. El presente trabajo muestra evidencia sobre la relación entre el estado nutricional de los preescolares y sus valores de tensión arterial, grasa corporal y obesidad abdominal. Su importancia viene dada por los pocos estudios realizados sobre población de esta edad y la aportación de datos fiables alternativos para analizar el posible riesgo de síndrome metabólico en estos niños, debido a la dificultad de obtener valores analíticos en grupos de riesgo de edades tempranas.

La principal limitación de este estudio es que se ha realizado en una pequeña población y para que estos resultados puedan ser extrapolados a la población general española de estas edades sería necesaria la réplica del estudio en otras comunidades. En contrapartida, cabe destacar la alta participación conseguida, un porcentaje cercano al 70% del total de los niños de estas edades en la población estudiada.

Como aportación más relevante de este estudio, cabe resaltar la relación directa hallada entre el sobre-

peso y obesidad con la hipertensión arterial, grasa corporal y obesidad abdominal en preescolares españoles, población hasta el momento poco presente en la literatura. Además, se proponen valores antropométricos más accesibles y fáciles de obtener en niños de temprana edad (ICT y porcentaje de grasa corporal) como alternativa^{8,17,22,24-27,29} para el estudio de los factores de riesgo del síndrome metabólico. Estos valores pueden servir para su cribado y en caso de hallarse elevados recomendar la realización de un estudio con los análisis sanguíneos adecuados²⁴ que puedan confirmar la presencia de síndrome metabólico, su tratamiento y seguimiento.

Agradecimientos

Ayuntamiento de Rafal, Colegio Trinitario Seva, Guarderías Scooby-Doo y Walt Disney.

Todos los autores han contribuido intelectualmente en el trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo. En su nombre, declaro que el trabajo es original y no ha sido previamente publicado ni está en proceso de revisión por ninguna otra revista. Así como que tampoco existe ningún conflicto de intereses ni ninguna relación económica.

Referencias

1. Albornoz R, Pérez I. Nutrition and metabolic syndrome. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2012; 32 (3): 92-7.
2. Manzur F, Alvear C, Alayón A. Phenotypic and metabolic characterization of the metabolic syndrome in Cartagena de Indias. *Rev Colomb Cardiol.* 2008; 15: 97-101.

3. Moreno B, León M, Andrés EM, Ordovás JM, Casanovas JA, Peñalvo JL. Soluble and insoluble dietary fibre intake and risk factors for metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle-aged adults: the AWHs cohort. *Nutr Hosp.* 2014; 30 (6): 1279-88.
4. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: A systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat D.* 2013; 11 (2): 71-80.
5. Taylor AM, Peeters M, Norat T, Vineis P, Romaguera, D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents (Review). *Int J Pediatr Obes.* 2010 ;5 (3): 202-13.
6. Martos-Moreno GA, Gil-Campos M, Bueno G, Bahillo P, Bernal S, Feliu A et al. Obesity associated metabolic impairment is evident at early ages: Spanish collaborative study. *Nutr Hosp.* 2014; 30 (4): 787-93.
7. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact and pathophysiology. *Nutr Clin Pract.* 2009; 24: 560-77.
8. Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Córdido F. Función endocrina en la obesidad. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58 (8): 422-32.
9. The National Center for Health Statistics and Center for Disease Control Prevention. NHANES III Anthropometric Procedures Video. Department of Health and Human Services. Washington, D.C. 1996.
10. Expert Committee on Physical Status. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
11. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555-76.
12. Hoffman DJ, Toro-Ramos T, Sawaya AL, Roberts SB, Rondo P. Estimating total body fat using a skinfold prediction equation in Brazilian children. *Ann Human Biol.* 2012; 39 (2): 156-60.
13. Marrodán MD, Martínez-Álvarez JR, González-Montero M, López-Ejeda N, Cabañas MD, Prado C. Diagnostic accuracy of waist to height ratio in screening of overweight and infant obesity. *Med Clin (Barc).* 2013; 140(7).
14. Mirza N, Kadow K, Palmer M, Solano H, Rosche C, Yanovski JA. Prevalence of Overweight among Inner City Hispanic-American Children and Adolescents. *Obes Res.* 2004; 12 (8).
15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2010; 27 (2): 47-74
16. Kay J, Sinaiko A, Stephen R. Pediatric hypertension. *Am Heart J.* 2001; 142 (2): 422-32.
17. Cárdenas-Villarreal VM, López-Alvarenga JC, Bastarrachea RA, Rizo-Baeza MM, Cortés-Castell E. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex.* 2010; 80 (1): 19-26.
18. Papandreou D. Prevalence of hypertension is about 1-2% in African American girls and 0.5% in Caucasian girls aged 9 or 10 years, and prevalence increased with obesity. *Evid-Based Med.* 2011; 16 (2): 63-4.
19. Machado-Rodrigues AM, Santana A, Gama A, Mourão I, Nogueira H, Rosado V et al. Active commuting and its associations with blood pressure and adiposity markers in children. *Prev Med.* 2014; 69 (1): 132-4.
20. Aguilera CM, Olza J, Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutr Hosp.* 2013; 28 (5): 44-55.
21. Vitariúsova E, Košťálová L, Pribilincová Z, Hlavatá A, Kovács L. Occurrence of metabolic syndrome and its components in obese children. *Cesk Pediatr.* 2010; 65 (2): 55-61.
22. Arimura ST, Moural BM, Pimentel GD, Silva MR, Sousa MV. Waist circumference is better associated with high density lipoprotein (HDL-c) than with body mass index (BMI) in adults with metabolic syndrome. *Nutr Hosp.* 2011; 26 (6): 1328-32.
23. Chen SK, Luo JS, Qin YF, Fan X, Tang Q, Feng Y. Epidemiological study on the association between obesity with metabolic syndrome in obese children and adolescents of Nanning city, Guangxi. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2011; 32 (10): 969-72.
24. Dalili S, Mohammadi H, Rezvany SM, Dadashi A, Novin MH, Gholaminejad H et al. The Relationship Between Blood Pressure, Anthropometric Indices and Metabolic Profile in Adolescents: A Cross Sectional Study. *Indian J Pediatr.* 2014; 25 (5). (Article in press).
25. Rangel-Baltazar E, Villalpando S. Waist-to-height ratio as a predictor of blood pressure in Mexican children. Follow-up study. *Rev Invest Clin.* 2014; 66 (1): 17-23.
26. 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: 1390-8.
27. Grupo de investigación de epidemiología nutricional EPINUT de la Universidad Complutense de Madrid. Consulta el 26 de diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.epinut.ucm.es>
28. Aguilar MJ, González E, Antelo A, Perona J. Insulin resistance and inflammation markers: correlations in obese adolescents. *J Clin Nurs.* 2012; 22 (13): 2002-10.
29. Chávez AG, Lagunes JU, Saramago L, Chassin OA, Argueta SE, Hernández H. Comparison of anthropometric indices as predictors of cardiovascular and metabolic risk in apparently healthy population. *Rev Mex Cardiol.* 2011; 22 (2): 59-67.



Original/Síndrome metabólico

Waist-to-height ratio (WHtR) and triglyceride to HDL-c ratio (TG/HDL-c) as predictors of cardiometabolic risk

Clara Silvana Weiler Miralles¹, Luana Maria Wollinger¹, Débora Marin¹, Julia Pasqualini Genro^{1,2}, Veronica Contini¹ y Simone Morelo Dal Bosco^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Centro Universitário UNIVATES. Rio Grande do Sul. ²Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Nutrição (UFCSPA) e Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Centro Universitário UNIVATES. Rio Grande do Sul. Brazil.

Abstract

Introduction: The excessive concentration of fat in the abdominal region is related to a higher risk of developing cardiovascular disease (CVD). Studies have been performed to identify simple and effective indicators of abdominal obesity and associated cardiometabolic risk through the use of simple parameters such as anthropometric and biochemical measures. The Triglyceride / High-density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-c) has been proposed as a more practical and easy to use atherogenic marker, along with the Waist-to-Height Ratio (WHtR), which makes a superior tool for separating cardiometabolic risk related to overweight/obesity when comparing to Body Mass Index (BMI).

Objective: To verify the applicability of the WHtR and the TG/HDL-c ratio as predictors of cardiometabolic risk.

Methods: This cross-sectional study was performed at the Department of Nutrition of the UNIVATES University Center, where the participant's anthropometric and biochemical data were collected. Statistical analysis was performed by the *Statistical Package for the Social Sciences* software (SPSS) 20.0, with a significance level of 5% ($p < 0.05$).

Results: A total of 498 individuals took part on this research, 77.5% female and with a mean age of 25.5 ± 6.5 . A high percentage of fat was found in both men and women ($19.9 \pm 5.80\%$ and $29.24 \pm 5.43\%$, respectively). The prevalence of overweight/obesity ($BMI \geq 25 \text{Kg/m}^2$) was 35.05%. The WHtR marker was significantly correlated to Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-c), Triglyceride (TG) and Anthropometric BMI values, waist circumference (WC) and body fat percentage (BF%). For the TG/HDL-c ratio, there was a positive and significant correlation to the same markers, beyond TC. There was also a correlation between WHtR and TG/HDL-c, and

RAZÓN CINTURA-ESTATURA (RCA) Y LOS TRIGLICÉRIDOS EN COMPARACIÓN CON EL HDL-C (TG / HDL-C): COMO PREDICTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO

Resumen

Introducción: La concentración excesiva de grasa en la región abdominal se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV). Se han realizado estudios para identificar los indicadores simples y eficaces de la obesidad abdominal y el riesgo cardiometabólico asociados con el uso de parámetros simples, como las medidas antropométricas y bioquímicas. El / alta densidad de colesterol de lipoproteínas de triglicéridos (TG / HDL-c) se ha propuesto como un enfoque más práctico y fácil de usar marcador aterogénico, junto con la relación cintura-estatura (RCEst), lo que hace que una herramienta superior para separar cardiometabólico riesgos relacionados con el sobrepeso / obesidad cuando se compara con el índice de masa corporal (IMC).

Objetivo: Verificar la aplicabilidad de la RCEst y la relación TG / HDL-c como predictores de riesgo cardiometabólico.

Métodos: Este estudio transversal se llevó a cabo en el Departamento de Nutrición del Centro Universitario UNIVATES, donde se recogieron datos antropométricos y bioquímicos de los participantes. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico para el software de Ciencias Sociales (SPSS) 20,0, con un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

Resultados: Un total de 498 personas participaron en esta investigación, el 77,5% de mujeres y con una edad media de $25,5 \pm 6,5$. Un alto porcentaje de grasa se encuentra en hombres y mujeres ($19,9 \pm 5,80\%$ y $29,24 \pm 5,43\%$, respectivamente). La prevalencia de sobrepeso / obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg / m}^2$) fue 35,05%. El marcador RCEst se correlacionó significativamente con baja densidad de colesterol de lipoproteínas (LDL-c), triglicéridos (TG) y antropométricos IMC valores, la circunferencia de la cintura (CC) y el porcentaje de grasa corporal (% GC). Para la relación TG / HDL-c, hubo una correla-

Correspondence: Simone Morelo Dal Bosco.
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.
Centro Universitário Univates.
Rua Avelino Talini, 171, Universitário.
95900-000 Lajeado/RS – Brazil.
E-mail: simonedb@ufcspa.edu.br

Recibido: 9-X-2014.

1.ª Revisión: 23-XI-2014.

2.ª Revisión: 28-I-2015.

Aceptado: 4-II-2015.

both presented a negative and significant correlation with HDL-c.

Conclusion: WHtR and TG/HDL-c values were found to be good markers for the cardiometabolic risk ratio in the studied sample. Several studies, original articles and academic reviews confirm the use of the WHtR or TG/HDL-c markers for that purpose in adults.

Key-words: Waist-to-Height Ratio (WHtR); Triglyceride/High-density-lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-c) Ratio; Cardiometabolic Risk.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:2115-2121)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.7773

Key words: *Body composition. Nutritional status. Body weight and measures.*

Abbreviations

AMI: Acute Myocardial Infarction
BF%: Body Fat Percentage
BMI: Body Mass Index
WC: Waist Circumference
CVD: Cardiovascular Disease
TC: Total Cholesterol
DEXA: Dual-energy X-rayabsorptiometry
DM2: Diabetes mellitus Type 2
HDL-c: High-density Lipoprotein Cholesterol
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Brazilian Institute for Geography and Statistics
LDL-c: Low-density Lipoprotein Cholesterol
MS: Metabolic Syndrome
TG: Triglycerides
TG/HDC-c: Triglyceride and HDL-c Ratio
WHtR: Waist-to-Height Ratio
WHR: Waist-to-Hip Ratio

Introduction

The excessive concentration of fat in the abdominal region is related to the presence of metabolic changes caused by obesity, such as an increase in insulin resistance, hypertriglyceridemia, low levels of *High-density Lipoprotein Cholesterol* (HDL-c), and blood pressure changes directly related to a higher risk of cardiovascular disease.^{1,2,3}

Approximately 2.8 million people die every year due to diseases caused by overweight or obesity. The epidemiologic data concerning cardiovascular disease (CVD) accounted for, until 2010, around 16.7 million deaths per year around the world. In Brazil as well as in the rest of the world, CVD accounts for more than 30.0% of adult deaths.^{4,5}

According to a survey performed by the Brazilian Institute for Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*, IBGE)⁶ about anthropometrics and nutritional status in all of the Brazilian territory, approximately 56 thousand homes were analyzed between 2008 and 2009, a percentage 49.05% overwei-

ción positiva y significativa para los mismos marcadores, más allá de TC. También hubo una correlación entre la RCEst y TG / HDL-c, y ambos presentaron una correlación negativa y significativa con el HDL-c.

Conclusión: No se encontraron valores RCEst y TG / HDL-c para ser buenos marcadores de la razón de riesgo cardiometabólico en la muestra estudiada. Varios estudios, artículos originales y revisiones académicas confirman el uso de la RCEst o marcadores TG / HDL-c para tal fin en los adultos.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:2115-2121)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.7773

Palabras clave: *La composición corporal. El estado nutricional. El peso corporal y medidas.*

ght and 14.65% obese people was established for both genders for a population over 20 years.

There are established parameters for measuring abdominal fat, such as the gold standard Dual-energy X-rayabsorptiometry (DEXA), as well as Computed Tomography or Magnetic Resonance. Due to the cost of such equipment, the lack of availability and the sophistication of these methods, their use for epidemiologic studies or even for clinical practice is not viable, a number of times.^{1,7}

Some studies use validated scores to estimate the degree of risk of cardiovascular events, such as the Framingham Score and HeartSCORE. However, specific data are needed, such as biochemical data, blood pressure values and lifestyle information for the calculations.⁸

Anthropometric measures such as weight, height and circumferences are often used in clinical practice due to their low cost and high convenience, and also as tools of cardiovascular risk screening using abdominal fat markers such as Waist Circumference (WC), Waist-to-Hip Ratio (WHR), and Body Fat Percentage (%BF).¹

However, one marker for abdominal fat has been supported as a superior tool in the evaluation of Cardio-metabolic Risk, Waist-to-Height Ratio (WHtR), for it has shown specificity and sensitivity to the factors of cardiovascular risk, as well as limitations of other markers through the inclusion of height in the index and the adequacy to different ethnicities.^{7,9,10,11}

The use of an index determined through the lipid profile of the patient has demonstrated a strong correlation with cardiovascular risk: the triglyceride/HDL-c ratio (TG/HDL-c),^{12,13,14} AIM strongly predicts risk of acute myocardial infarction (IAM)¹⁵ and has been proposed as a more practical and easy to use atherogenic marker.¹⁶

Objective

Within this perspective, through the combination of two simple and low-cost measurements that can be used in the clinical practice to evaluate and monitor cardiovascular risk in young adults, the objective of the present study is to verify of WHtR and TG/HDL-c

as predictors of cardiometabolic risk in a population of young adults.

Methods

The study was performed in the Department of Nutrition of the Centro Universitário Univates of Lajeado, Rio Grande do Sul, Brazil, following approval by the Committee of Ethics of the Institution (COEP/Univates), accredited by the National Counsel of Health, under the protocol 110/11. It is a cross-sectional study, with a sample made of academics and public workers, patients of the Ambulatory of Nutrition of the Institution, totaling 498 individuals. The data was collected between April, 2012 and March, 2014. Participants were included by signing a written informed consent, and were forwarded to the Department of Nutrition of the Institution for nutritional assessment.

The collection of data was made through anamnesis and assessing of anthropometric measures. At the same time, participants were referred to blood work, after an 8-12h fast, and to a bioimpedance exam, both performed in scheduled dates.

Weight and height measurements were taken according to the original technique recommended by Lohman *et al.*¹⁷

Weight was measured with an anthropometric platform-like scale, with an attached *Welmy*® stadiometer with a maximum capacity of 150 kg and 100 g divisions. Height was measured with the stadiometer attached to the anthropometric *Welmy*® scale. Nutritional status classification was performed by the body mass index (BMI), according to the values indicated by the World Health Organization (WHO).¹⁸

Waist circumference (WC) was measured with a CESCORF inextensible metric tape with 1 mm precision, at the natural waist level, the mid point between the superior anterior iliac crest and the last rib, with precision of 0.1 cm. The reference values were established by the WHO, < 80 cm for females and < 94 cm for males.¹⁹

The measurement of the circumference of the waist belt was performed by three researchers trained always observing the same locations to measure

To verify the body fat percentage (BF%), each individual underwent a tetrapolar bioimpedance exam in a BIODYNAMICS® device MODEL 310. The reference for fat percentage was Pollock and Wilmore,²⁰ ideal between 23 and 25% for females and 14 to 16% for males, at the sampled age.

For the WHtR, the cut point used for defining abdominal obesity was ≥ 0.5 for both genders. The WHtR is a unique and stable measure because it is adjusted by height, and does not depend on gender, age, or ethnicity.²¹

The dosages for the lipid profile were counted according to the protocol of the commercial Bioclin® kit using Mindray BS120 equipment in the Clinical Analy-

sis Laboratory of the Institution, by the colorimetric enzymatic method, and the readings were performed in an automated device. Through an enzymatic test, Total Cholesterol (TC), High-density lipoprotein Cholesterol (HDL-c), and Triglycerides (TG) were determined. The concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-c) was determined according to the Friedwald formula: $LDL-c = CT - HDL-c - (TG/5)$.

The criteria for abnormality used for the lipid profile values were those defined by the dosage kits and the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Atherosclerosis²²: $CT \geq 200$ mg/dl; $HDL-c \leq 60$ mg/dl; $LDL-c \geq 100$ mg/dl; and $TG \geq 150$ mg/dl. $TG/HDL-c$ was obtained from the TG and HDL-c values, according to the previously established equation, considering as CVD risk when $TG/HDL-c \geq 3.88$.¹³

The statistical analysis was performed through Spearman's correlation coefficient to test non-parametric variables and Pearson's correlation coefficient to test parametric variables. The ANOVA test was used to check nutritional status between lipid profile and anthropometric indexes. The data were analyzed in the Statistical Package for the Social Sciences 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and results were considered significant when $p < 0.05$ (5%).

Results

Of the 498 individuals which took part on this research, 77.5% were female and the mean age was 25.5 ± 6.5 .

Table I shows the means and standard deviation (SD) of the anthropometric and biochemical characteristics of the sample, according to sex.

As for nutritional status, 60.22% of the individuals were eutrophic, 25.38% were overweight, 9.67% were in one of the three degrees of obesity, and 4.73% were underweight.

The analyzed sample showed a high percentage of fat in both men and women ($19.9 \pm 5.80\%$ and $29.24 \pm 5.43\%$, respectively), deviating from the ideal mean.

The biochemical values found were within the parameters of normality. However, the mean value found for HDL-c in males was 50.49 mg/dl, below the reference value.

In comparing the parameters of the lipid and anthropometric profile and nutritional status, we observed that the individuals classified as overweight/obese displayed significantly lower values of HDL-c ($p < 0.000$) than the other individuals, as well as significantly higher values for TG ($p < 0.0001$), WHtR ($p < 0.001$), $TG/HDL-c$ ($p < 0.001$), WC ($p < 0.001$), and BF% ($p < 0.001$).

Tables II and III displays an analysis of the correlation between the lipid and anthropometric profile parameters. It can be observed that both **WHtR** and **TG/HDL-c** presented positive and significant correlations with the anthropometric and biochemical variables.

Table I
Description of the sample in relation to anthropometric and lipid profiles

	Males			Females		
	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
BMI	112	25.38	3.92	384	23.87	4.15
WC	108	84.15	9.73	374	73.45	8.96
WHtR	108	0.47	0.05	375	0.44	0.06
BF%	114	19.90	5.80	392	29.24	5.43
TC	107	166.66	38.51	364	177.36	39.52
HDL-c	107	50.49	12.50	364	63.66	15.79
LDL-c	107	98.03	33.67	364	94.43	32.35
TG	107	92.92	53.26	364	98.41	45.96
TG/HDL-c	107	1.98	1.30	364	1.63	0.86

BMI = body mass index (kg/m²); WC = waist circumference (cm); WHtR = waist-to-height ratio; BF% = body fat percentage (%); TC = total cholesterol (mg/dl); HDL-c = high-density lipoprotein cholesterol (mg/dl); LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol (mg/dl); TG = triglyceride (mg/dl); TG/HDL-c = triglyceride and HDL-c ratio; SD = standard deviation.

Analyzing the correlation of WHtR with the other anthropometric variables, we observed a positive significant correlation between: BMI ($r = 0.859$, $p < 0.001$), WC ($r = 0.907$, $p < 0.001$) and BF% ($r = 0.435$, $p < 0.001$); there was also a positive significant correlation between WHtR and biochemical variables (lipid profile): LDL-c ($r = 0.165$, $p < 0.001$) and TG ($r = 0.144$, $p = 0.002$).

TG/HDL-c showed a positive significant correlation between the following biochemical variables: TC ($r = 0.169$, $p < 0.001$), LDL-c ($r = 0.235$, $p < 0.001$), TG ($r = 0.830$, $p < 0.001$); and anthropometrical: BMI ($r = 0.259$, $p < 0.001$), WC ($r = 0.239$, $p < 0.001$), BF% ($r = 0.150$, $p = 0.001$); and

We observed a significant and **inverse correlation** of HDL-c for both WHtR ($r = -0.244$, $p < 0.001$) and TG/HDL-c ($r = -0.481$, $p < 0.001$).

There was also a positive significant correlation between the WHtR and TG/HDL-c ($r = 0.260$, $p < 0.001$) indicators.

Discussion

In regards to the anthropometric and biochemical characteristics of the sample, the prevalence of overweight/obesity was of 35.06%, and the mean values of fat percentage were high for both males and females. As for the lipid profile, the mean HDL-c levels found in males were below the recommended values. A cross-sectional study performed at the University of Guadalajara evaluated the prevalence of overweight/obesity and lipid profile alterations in university students. Of the 620 individuals evaluated, approximately

Table II
Analysis of the correlation between the parameters of anthropometric and lipid profiles

	TC		HDL-c		LDL-c		TG		WHtR		TG/HDL-c	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
WHtR	0.082	0.079	-0.244	<0.001	0.165	<0.001	0.144	0.002	-	-	0.260	<0.001
TG/HDL-c	0.169	<0.001	-0.481	<0.001	0.235	<0.001	0.830	<0.001	0.260	<0.001	-	-
BMI	0.046	0.321	-0.240	<0.001	0.113	0.014	0.154	0.001	0.859	<0.001	0.259	<0.001
WC	0.020	0.663	-0.294	<0.001	0.124	0.008	0.088	0.060	0.907	<0.001	0.239	<0.001
BF%	0.180	<0.001	0.088	0.057	0.108	0.018	0.227	<0.000	0.435	<0.001	0.150	0.001

r = correlation coefficient; Intensity of correlation = low (0-0.3), regular (0.3-0.6), strong (0.6-0.9), and very strong (0.9-1.0); values in **bold** and *italic* represent significant values; WHtR= waist-to-height ratio; TG/HDL-c= triglyceride and HDL-c ratio; BMI= body mass index (kg/m²); WC= waist circumference (cm); BF%= body fat percentage (%); TC= total cholesterol (mg/dl); HDL-c = high-density lipoprotein cholesterol (mg/dl); LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol (mg/dl); and TG= triglycerides (mg/dl). Pearson's correlation test (parametric variables) or Spearman's correlation (non-parametric variables) for the correlation between variables, considering significance when $p < 0.05$ (5%).

a third was overweight or obese, and the males also showed higher BMIs and lower plasmatic levels of HDL-c.²³

Lianping He *et al.*²⁴ performed a cross-sectional study between 2004 and 2010 with 9,979 individuals of a university with the objective of estimating the prevalence of overweight and obesity. Using references from China and from the WHO, the prevalence found was 36.1% overweight and 25.5% obesity.

When classifying individuals regarding their nutritional status, we found that individuals who are overweight or obese show lower HDL-c levels and higher WHtR, TG/HDL-c, TG, WC, and BF% values. In another study,²⁵ the authors found significant correlations between BMI and WC, BMI and BF%, and WC and BF%.

In our study, the analysis of the correlation between WHtR and anthropometric values showed a strong significant correlation for values of BMI and WC, and a regular one for BF%.

Ashwell M., Gunn P. and Gibson S.²⁶ wrote a systematic review and meta-analysis of 31 studies involving data on over 300 thousand individuals which used the receiver operating characteristics (ROC) curve to evaluate the classifying potential of anthropometric indexes for detecting cardiometabolic risk factors in individuals of both sexes and of different ethnic groups. The results found indicate that the WHtR is a better predictor, more sensitive and specific, when compared to anthropometric measurements of BMI and WC, to detect cardiometabolic risk factors.

The studies of Flegal *et al.*,¹⁰ with a sample of 12,901 adults from NHANES, determined the correlation of the WHtR indicator with the WC, BF%, and BMI measurement and found a more significant correlations between WHtR and WC and BMI, than with BF%.

To determine the best anthropometric index among BMI, WC, WHR, and WHtR in relation to cardiovascular risk factors, Ho *et al.*¹¹ performed a study with 2,895 Chinese people from Hong Kong and analyzed the data collected through correlation and ROC curves. The results demonstrated the positive correlation with PAS, PAD, TC, LDL-c, TG, and fast glycaemia ($p = 0.01$) and negative correlation with HDL-c ($p = 0.01$) for both sexes. The authors evaluated the WHtR as the best anthropometric index for predicting a wide range of cardiovascular risk factors.

Rodrigues *et al.*²⁷ evaluated the association between RCE and hypertension and metabolic syndrome and also compared this indicator with other classic indicators for obesity. The authors assured, in general, that the main discovery was that the RCE is, on its own, the best anthropometric indicator to identify hypertension and metabolic syndrome in the population, regardless of sex.

Gharakhanlou *et al.*²⁸ performed a cross-sectional study in which their objective was to identify the prevalence of overweight and obesity and the best anthropometric indicator related to CVD risk factors in an

Iranian population. The results show that apart from CC and WHtR, the WHtR had more significant correlations with most serial lipid values and a negative correlation with HDL-c.

In the study of Santos *et al.*,²⁹ who made a correlation between anthropometric variables and lipid profile of 550 patients cared for at the Ambulatory of Nutrition, to define the best predictors for tracking cardiovascular risk, found significant negative correlation results for HDL-c and positive ones for TG to the parameters of WHtR, BMI and WC. In our study we found yet another significant correlation between LDL-c and anthropometric variables.

TG/HDL-c is a quite new lipoprotein index, that may serve as a predictor for cardiovascular disease.¹⁴ We observed in our study that TG/HDL-c showed a significant correlation to the lipid and anthropometric profile parameters analyzed and a negative correlation with HDL-c.

The limitations of this study may be related to the fact that the subjects are students and employees of a university, they are young, and the most of them are eutrophic, because they look for nutritional care and they have a greater concern about their health and to prevent diseases. Survey data of Vigite!³⁰ in Brazil show that frequency of overweight and obese adults in the age group of 18-24 years was found to be 13.9%, while males genre almost triples the 18-24anos for 55-64 years old. Among women, the frequency of obesity is in the age group 18-24 – 18.4% for the 55-64 years 18.4%. The tendency is more and more young obese. This sample is an exception.

Table III

Analysis between nutritional status in the comparison between the parameters of anthropometric and lipid profiles

	<i>p value</i>
TC	0.178
HDL-c	<0.001 ^a
LDL-c	0.064
TG	<0.001 ^b
WHtR	<0.001 ^b
TG/HDL-c	<0.001 ^b
WC	<0.001 ^b
BF%	<0.001 ^b

Values in **bold** and *italic* represent significant values; ^aIndividuals classified as Pre-Obese or Obese present ↓ HDL-c; ^bIndividuals classified as Pre-Obese or Obese present ↑ TG, WHR, TG/HDL-c, WC, and BF%; TC= total cholesterol (mg/dl); HDL-c = high-density lipoprotein cholesterol (mg/dl); LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol (mg/d.); TG= triglycerides (mg/dl); WHtR= waist-to-height ratio; TG/HDL-c = triglyceride and HDL-c ratio; WC = waist circumference (cm); BF% = body fat percentage (%). Variance Analysis (ANOVA), significant when $p < 0.05$ (5%).

Another important limitation is related to the difference that could be regarded to the result of the measurement of waist circumference, where studies^{31,32} show that the variation of the anatomical location where was measured the circumference of the waist can have significant differences in measurements, depending on the local where it was measured, that may underestimate or overestimate central obesity, especially among women. More studies are needed considering all circumferences and differences or similarities in relation to the objective of this study.

Early prevention of obesity, with simple tools for diagnosis of central obesity are important for the promotion of health and prevention of chronic diseases, so, this study is very important as a beginning for new studies of these indexes.

Conclusion

From the results obtained, we can conclude that both the WHtR and the TG/HDL-c are effective screening tools for the evaluation of abdominal adiposity and associated cardiometabolic risk, and are simple, low cost, and of great academic applicability, for they are significantly related to other biochemical and anthropometric markers, even in individuals within the parameters of normality for WC and BMI.

Conflict of Interest

None declared

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu Biotecnologia, Curso de Nutrição, Ambulatório de Nutrição, and Pesquisa de Nutrigenética, all bound to Centro Universitário Univates.

References

- Almeida, RT, Almeida, MMG, Araújo, TM. Obesidade Abdominal e Risco Cardiovascular: Desempenho de Indicadores Antropométricos em Mulheres. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(5):375-380
- Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2002; 90:697-701.
- Tonstad S & Hjermann I. A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome in 40-year-old men and women. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10:129-35.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. *World Health Organization*; 2010. Disponível em < http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf>.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2009. Brasil: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <http://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2009.pdf>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008/2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. IBGE, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoedevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>.
- Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(6): 705-11.
- Tralhão A, Sousa PJ, Ferreira AM, Miranda M, Monge JC, Tomé A, Duarte JM. Perfil de risco cardiovascular de adultos jovens saudáveis – evolução temporal. *Rev Port Cardiol* 2014; 33(3): 147-54.
- Araujo MLD, Cabral PC, Arruda IKG, Falcão APST, Diniz AS. Body fat assessment by bioelectrical impedance and its correlation with anthropometric indicators. *Nutr Hosp* 2012; 27(6): 1999-2005.
- Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 500–8.
- Ho SY, Lam TH, Janus ED. Waist to Stature Ratio is More Strongly Associated with Cardiovascular Risk Factors than Other Simple Anthropometric Indices. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 683–91.
- Vieira EA, Carvalho WA, Aras R Jr, Couto FD, Couto RD. Razão triglicérides/HDL-C e proteína C reativa de alta sensibilidade na avaliação do risco cardiovascular. *J Bras Patol Med Lab.* 2011;47(2):113-8.
- Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A Jr, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol.* 2004;94(2):219-22.
- da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics.* 2008;63(4):427-32
- Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96(8):2520-5.
- Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem.* 2001;34(7):583-8.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. Anthropometric standardization reference manual: Abridged ed. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1991.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf?ua=1>
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf>
- Pollock ML & Wilmore JH. Exercícios na Saúde e na Doença: Avaliação e Prescrição para Prevenção e Reabilitação. MEDSI Editora Médica e Científica Ltda., 233-362, 1993.
- Ashwell M & Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2005; 56(5):303-7.
- V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Volume 101, Nº 4, Suplemento 1, Outubro 2013. Disponível em: < http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf>.
- Sandoval CEG, Burke YD, Mendizabal-Ruiz AP, Díaz EM, Morales JA. Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):315-321

24. He L, Ren X, Qian Y, Jin Y, Chen Y, Guo D, Yao Y. Prevalence of overweight and obesity among a university faculty and staffs from 2004 to 2010, China. *Nutr Hosp.* 2014;29(5):1033-1037
25. Martínez-Ruiz Ndel R, Wall-Medrano A, Jiménez-Castro JA, López-Díaz JA, Angulo-Guerrero O. Relación entre el fenotipo PROP, el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura, la grasa corporal total y el consumo dietario *Nutr Hosp.* 2014;29(1):173-179
26. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews* 2012; 13: 275-86.
27. Rodrigues SL, Baldo MP, Mill JM. Associação entre a razão cintura-estatura e hipertensão e síndrome metabólica: estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:186-91.
28. Gharakhanlou R, Farzad B, Agha-Alinejad H, et al. Medidas antropométricas como preditoras de fatores de risco cardiovascular na população urbana do Irã. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:126-35.
29. Santos CM, Silva CS, Araújo EC, Arruda IKG, Diniz AS, Cabral PC. Perfil lipídico e glicídico de pacientes atendidos em ambulatório e sua correlação com índices antropométricos. *Rev Port Cardiol* 2013; 32(1): 35-4.
30. Brasil, Ministério da Saúde, 3.http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel_2009_preliminar_web_20_8_10.pdf. acesso em 22 de nov 2014em
31. Mason C, Katzmarzyk PT, Variability in waist circumference measurements according to anatomic measurement site. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Sep;17(9):1789-95.
32. Ahmad VF, Fazal N , Kassamali AA, Nightingale RH, Kitas P Labib GD The inter-operator variability in measuring waist circumference and its potential impact on the diagnosis of the metabolic syndrome. *Panoulas. Postgrad Med J* 2008 Jul;84(993):344-7.



Original/*Nutrición enteral*

Microbiological quality of enteral feeding and infant formula produced in dietary units, according to the triad of Donabedian

Alessandra Cedro da Silva Santos¹, Wilma Maria Coelho Araújo², Rita de Cássia C. de A. Akutsu² and Adriana Haack de Arruda¹

¹Secretary of Health State – Federal District. ²Department of Nutrition. University of Brasilia. Brazil.

Abstract

Introduction and aims: Microbial contamination of enteral feeding and infant formulas can result in a risk of worsening of the clinical condition of the patients, who are already weakened and susceptible to pathogens. The objective was to evaluate aspects of the management of quality hygienic - sanitary of enteral feeding and infant formulas in hospitals, focusing on the structure, process and outcome.

Methods: An observational, descriptive, prospective, with quantitative and qualitative variables study was done. The survey was conducted for 12 months and 227 samples of enteral feeding and 176 of infant formula were collected in Nutrition and Dietetic Services of Health Secretary / Federal District. In evaluating the operating conditions, the Tool 2 was applied to: Enteral Nutrition Preparation. Data were analyzed from the unified Donabedian's triad for evaluation of health services.

Results: The results obtained with the Tool 2 demonstrated that the Storage Block complies with legal requirements. Moreover, Dressing Block is a risk factor for the contamination. From the 403 samples, 56% corresponded to samples of Enteral Nutrition and 44% to samples of Infant Formulas. The data indicate that from 227 samples of Enteral Nutrition, 6.2% were in disagreement with the legislation, while from 176 samples of Infant Formulas, 4.6% were also in disagreement with the legislation.

Conclusion: The ineffective implementation of the sanitary and hygienic requirements during the preparation results in a microbiologically unsafe product to patients in debilitated health state, and the count of mesophilic microorganisms can be a good indicator of microbiological safety.

(Nutr Hosp. 2015;31:2122-2130)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8582

Key words: *Donabedian. Enteral nutrition. Infant formula. Microbiological quality.*

Correspondence: Alessandra Cedro da Silva Santos.
QI 03 lots 25/30 Block I apartment.
1006 - Taguatinga North - Brasilia.
E-mail: alejandracedar@yahoo.com.br

Recibido: 26-XII-2014.

Aceptado: 13-I-2015.

CALIDAD MICROBIOLÓGICA DE DIETAS ENTERALES Y FÓRMULAS INFANTILES PRODUCIDAS EN UNIDADES DIETÉTICAS, DE ACUERDO CON LA TRIÁDA DE DONABEDIAN

Resumen

Introducción y objetivo: La contaminación microbiológica de dietas enterales y fórmulas infantiles puede conducir a una situación de riesgo de agravación del cuadro clínico de pacientes, ya debilitados y susceptibles a los agentes patógenos. El objetivo fue evaluar aspectos de la gestión de calidad de condiciones sanitarias de dietas enterales y fórmulas infantiles en los hospitales, centrándose en estructura, proceso y resultado.

Métodos: Fue hecho un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, con variables cuantitativas y cualitativas. La encuesta fue por 12 meses y se recogieron 227 muestras de dietas enterales y 176 de fórmulas infantiles en los Servicios de Nutrición y Dietética de la Secretaría de Estado de Salud del Distrito Federal. Los datos fueron analizados a partir de la Tríada de Donabedian para la evaluación de los servicios de salud por medio de un cuestionario.

Resultados: Los resultados obtenidos muestran que en Bloque Almacenamiento cumple con los requisitos legales. Por otro lado, el Bloque Vestuario es un factor de riesgo de contaminación. De las 403 muestras, 56% eran muestras de Nutrición Enteral y 44%, muestras de Fórmulas Infantiles. Los datos indican que de 227 muestras de Nutrición Enteral, un 6,2% estaban en desacuerdo con la ley, mientras que de las 176 muestras de las Fórmulas Infantiles, 4,6% también estaban en desacuerdo con la legislación.

Conclusión: La falta de aplicación efectiva de requisitos higiénicos sanitarios durante la preparación resulta en producto microbiológicamente inseguro para pacientes debilitados, y el recuento de mesófilos totales puede ser un buen indicador de la seguridad microbiológica.

(Nutr Hosp. 2015;31:2122-2130)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8582

Palabras clave: *Donabedian. Nutrición enteral. Fórmula infantil. Calidad microbiológica.*

Introduction

Enteral nutrition (EN) and industrialized infant formulas (IF) enable greater guarantee of nutritional quality and safety of products intended for hospitalized patients or not, for those in intensive care, post-surgical phase, and premature infants. It is also known that the microbiological quality of EN and IF may be an aggravation of risk situation of patients and can bring undesirable results, such as infectious complications. The literature suggests that enteric bacteria, especially *Salmonella sp.* and *Escherichia coli*, *Bacillus sp.*, *Staphylococcus aureus*, strict aerobic facultative mesophilic microorganisms are some of these species which may contaminate food products^{1,2}.

In the hospital environment, microbial contamination of EN and IF has a multifactorial origin and it is mainly related to the conditions of manipulation. It is generally associated with addition of contaminated ingredients, with improper sanitization of equipment and utensils as well as personal sanitization^{3,4,5}.

Donabedian's triad is used worldwide as a benchmark to assess the quality of health services⁶. According to this triad, the information of Structure, Process and Results dimensions from previously established criteria are analyzed to measure the level of quality achieved. The use of proxy indicators of these three categories allows establishing the level of quality achieved, the problems and faults occurred⁷.

Considering the gap in the literature about the impact of Structure, Process and Results dimensions in the quality of products for enteral nutrition and feeding of infants, the objective of this research was to evaluate the microbiological quality of enteral nutrition and infant formulas according to Donabedian's triad.

Methods

This project was approved by the Ethics Committee on Human Research of the State Health Department of Federal District - ECHR / SHD / FD, as Protocol 127/2012.

Type of study

Observational, descriptive, prospective study with quantitative and qualitative variables held from two strategies: the first consisted of collecting Enteral Nutrition and Infant Formula samples and the second, of the application of checklist in the production process.

Sample

To evaluate the structure and the production process of enteral nutrition (EN) and infant formula (IF), the sample universe consisted of all Dietary Units (DU)

of public hospitals of the Federal District (n = 14), hereinafter termed H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13 and H14. Of these, six units offer highly complex procedures: H1, H2, H3, H8, H9 and H10.

Industrial products for EN and IF were used for microbiological analyzes prepared in their respective hospitals DU.

Strategy for sampling

In this study, we analyzed all DU hospitals of the Federal District. In each DU (n = 14), was performed, at least, an audit for assessing operational conditions and sample collected monthly of EN and IF for a period of 12 months. The calculated number of samples to be collected monthly, for a level of statistical significance of 95%, with a sampling error of 2%, was at least 168 for EN and IF. However, the final sample was of 227 samples of EN and 176, IF, because in some units were collected over a monthly sample.

Samples were prepared and analyzed, monthly, as a set schedule and legal instructions for sample collection (RDC No. 275 of 21 October 2002⁸ and RCD No. 63 of 6 July 2000⁹. Each sample of EN and IF was composed of 200 ml of the formula selected by DU, calculated based on the standard indicated by the manufacturer, and bottled in specific bottles for each specific type of diet^{10,11}.

Evaluation of the Structure and Process of preparing enteral nutrition and infant formula

The evaluation of the Structure and Process was performed by applying the Tool 2, adapted for this study, and had as indicator appropriateness of these areas to the legislation¹². The adapted instrument had 72 checking items grouped in Blocks: Storage and Dressing (19 check items), Preparation, Cleaning, Sanitization, Conservation and Transportation (32 check items) and Quality Control and Quality Assurance (21 check items). So for the Donabedian's Triad proposed for this research, the Structure includes the Storage units and Dressing, while the Process covers the Blocks of Preparation, Cleaning, Sanitization, Conservation and Transportation and Quality Control and Quality Assurance.

The 5 points Likert Scale (1-5) was used to score each item of blocks, according to the level of agreement with the rules: 1 – Totally Disagree; 2 – Partially disagree; 3 - Indifferent; 4 – Partially agree; 5 - Totally agree. To estimate the attendance percentage of each Nutrition and Dietetics Service to these items, it was admitted the following criteria: response with values in Likert scale between 1 and 2 correspond to the non-compliance with current legislation; value of 3 corresponds to a lack of information; and values between 4 and 5 corresponded to compliance with current le-

gislation. It was considered that the Services complied with the legal requirements when achieved a level of agreement $\geq 75\%$ for the corresponding answers to the analyzed question¹². As Process indicator, the results of microbiological analyzes in the collected samples were still considered.

Microbiological analyzes

Analyzes were performed to Count of *strict aerobic facultative mesophilic microorganisms*, *Total coliforms*, *Salmonella sp.* and *Coagulase-positive staphylococci* (*S. aureus* as indicator).

The choice of *Coagulase positive staphylococci* analysis was due to the fact that the species *S. aureus* the most important in the genre *Staphylococci*, and responsible for the second highest number of infections in humans. This genre is divided into two large groups based on plasma clotting ability.

The most important extracellular enzyme is the coagulase. The production of coagulase is part of the *Staphylococcus aureus*. Thus, the presence of *Coagulase Positive Staphylococci* suggests the presence of *S. aureus*. The coagulase test is considered the most simple to differentiate potentially pathogenic organisms, but not all coagulase positive strains produce toxins, besides the fact that coagulase-negative strains have already been implicated in outbreaks¹³.

In FI samples were performed analyzes to detect *Salmonella sp.*, Thermotolerant and Overall *Coliforms*, *Bacillus cereus* and *Staphylococcus coagulase positiva*¹⁴. In this study, the indicator for result was the absence of biological risk.

Analysis of proposed corrective actions based on the results of the microbiological analyzes

The analysis of proposed corrective actions to minimize the presence of biological hazards was performed using control records prepared by the team responsible for producing the EN and IF in each Nutrition and Dietetics Service, during the survey period. The indicator for the confirmation of adoption of corrective actions was the absence of biological risk.

Processing of data

Data were analyzed using Microsoft Excel (version 2007) and the IBM SPSS Statistics 20.0 software and the variables were treated from descriptive statistics.

Results

Regarding the Structure, the data indicated that Block 2 - Products Storage for EN and IF, complied

with the legal requirements in 92.95% (n = 13) of respondents Services. Even so, it was observed that there were units that did not have SSOP for adequate products storage.

For Block 5 - Dressing (anteroom), it was found that only 57.14% (n = 8) had agreement levels $<75\%$ (Table I). These results were due to the fact that most of the surveyed hospitals have no exclusive dressing in the area for the Service. In addition, procedures for scrub and hand sanitization were not available or visible in most of these dressing units.

For Process, Block 3 - Preparation of EN and IF (17 items) - there was an agreement level $\geq 75\%$ in 78.57% (n = 11) of respondents Services. However, it should be emphasized that 7.15% (n = 1) of these were in agreement level equal to 56%, due to non-compliance and the absence of SSOP for cleaning the area of handling and packaging products, in addition to the omission of information on storage temperature of products handled, responsible technician's name answerable for processing as well as data about date, manipulation time, expiry date, preparations map, formulas dilution, use of equipment, among others. It was still identified the lack of input and output control records of staff and inadequate isolation of the handling room.

For Block 4 - Sanitization (8 items) -it was found that only 7.15% (n = 1) of the Services had agreement level equal to 100%; 35.75% (n = 5) had their agreement level equal to 75%; 35.75% (n = 5), agreement level $\geq 75\%$; while 21.45% (n = 3) had agreement levels of 63%. The main problems were the unavailability of documents to achieve the SSOP for sanitization, suggesting some possibility of errors in performing the activity, especially hand sanitization, as well as the absence of records of their activities, not performing visual inspection after the sanitization of materials in all surveyed Services. In addition, in one of these Services, the site for the sanitization was not attached to the handling room.

Regarding Block 6 - Storage and transport (7 items), it was found that only 21.45% (n = 3) had level of agreement $\geq 75\%$ for EN temporary storage already labeled. It was found that the prepared products were kept in refrigeration, if not immediately used and discarded within 24 hours; However, no service made the temperature conference of the products stored immediately before administration to patients. The SSOP for the storage and transport of EN and IF were not available, and the SSOP did not exist for the temporary storage of EN and IF already labeled.

As the result, it was found for Blocks 7 and 8 - Quality Control and Quality Assurance, respectively, 85.80% (n = 12) of the Services had levels of agreement $\geq 75\%$; while 57.15% (n = 8) had level of agreement $\geq 75\%$ for Quality Assurance. The non-conformities were related to unavailability of SSOP, to not conducting periodic microbiological analyzes in EN / IF prepared with a statistically significant sample, the lack of SSOP to collect rebuttal in some units, the lack

Table I
Average of the grades obtained in the blocks for the dimensions Structure and Process, according to the triad' proposed by Donabedian

HOSPITAL	BL2	BL 3	BL 4	BL 5	BL 6	BL 7	BL 8
	M	M	M	M	M	M	M
H1	3,73	3,63	4,00	2,30	3,43	3,20	3,37
H2	4,00	3,22	3,00	1,30	3,00	3,60	3,79
H3	3,80	3,50	3,00	4,00	2,86	3,20	3,79
H4	3,47	2,66	3,00	0	2,86	3,60	2,86
H5	3,73	3,63	4,00	3,50	3,43	3,80	3,16
H6	4,00	3,53	4,00	4,00	3,14	3,30	3,53
H7	3,33	3,25	3,00	2,50	3,00	3,20	3,05
H8	4,00	4,00	4,00	3,00	4,00	4,00	4,00
H9	3,60	2,63	3,00	3,00	3,14	3,10	2,16
H10	4,00	3,47	3,10	4,00	2,86	3,60	3,47
H11	3,53	3,41	3,50	2,00	2,86	3,80	3,47
H12	4,00	3,22	3,90	2,00	2,00	3,80	2,79
H13	3,87	3,25	3,50	3,50	3,43	3,20	2,4
H14	3,73	3,53	3,90	3,30	2,86	4,00	3,16
TOTAL	3,77	3,35	3,49	2,74	3,06	3,52	3,25

M = mean values obtained in each block.

of information about the documentation filing period of the NE / FI. In addition, the staff did not know that the documentation enabled the efficient screening for investigation of any suspected quality deviation in the production of formulas. For each item SSOP (acquisition of EN / IF inputs, utensils and environment sanitization, prescriptions receiving, formulas dilution, use of equipment, labeling, storage of EN / IF and transport of EN / IF), involving critical operations of this process, only one unit had standardization for all items.

About the existence and availability of records maps of activities, to monitor the process, we found that only 36% (n = 5) of the Services held environmental and refrigerators temperature controls and environmental humidity control, release products in stock control, internal audits control, complaints regarding quality deviations in processed formulas control.

About the "Result", 403 samples were analyzed of which 56% (n = 227) correspond to EN samples and 44% (n = 176) of IF samples. The data indicated that of 227 EN samples, 6.2% (n = 14) were at odds with the law, while 4.6% (n = 8/176) of FI samples also were at odds with the law (Table I).

Among the 14 EN samples at odds with the law, four were contaminated by *strict aerobic facultative mesophilic microorganisms* and Total coliforms, simultaneously or not, in this period. Regarding the presence of Total coliforms, it was found that about this sample

universe, 10 samples did not comply with the legal standards. There was no contamination by *Coagulase positive staphylococci (Staphylococcus aureus)* or *Salmonella sp.* in the samples.

For the eight IF samples at odds with the law, there was a contamination by *Salmonella sp.*, six contaminations by Total coliform and Thermotolerant coliform, simultaneously or not, and only one sample contaminated by Thermotolerant coliform

Regarding the presence of *Coagulase Positive Staphylococci* and *Bacillus cereus*, it was observed that there was no contamination in the IF samples analyzed FI in no Service during this period.

About the team responsible intervention for the Process of EN and IF, it was found that the proposed corrective actions were based on monthly reports of the microbiological analysis. For each result in disagreement, the team developed an Action Plan to reduce the non-compliances identified. Maintenance problems were also appointed in the physical structure, in the renewal of occupational health certificates, issues which in a certain way may influence the quality assurance of finished products (Table III).

Discussion

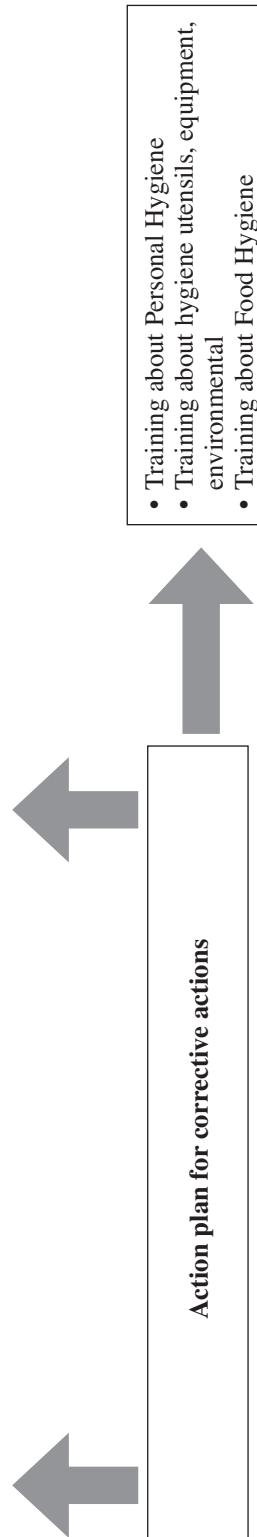
This research was conducted to evaluate the existence of biological risk in enteral nutrition samples (EN)

Table II

Percentage Assessment compliance with current legislation according to the level of agreement $\geq 75\%$ and results of the microbiological analysis of samples of enteral nutrition (EN) and infant formulas (IF) processed in Dietary units surveyed.

Operating Conditions		Result	Triad of Donabedian (1990), adapted
Structure	Process	Control and Assurance quality	Reports of microbiological analysis
Block 2 - Storage products for EN and IF (15 items) with level of agreement $\geq 75\%$	Block 3 - Preparation of EN and IF (17 items) with level of agreement $\geq 75\%$	Block 7 - Quality Control (10 items) 85,80% (n = 12) with level of agreement $\geq 75\%$	Enteral Nutrition (EN) 4 samples contaminated by <i>strict aerobic facultative mesophilic microorganisms</i> and Total coliforms, simultaneously or not 10 samples contaminated by Total coliforms There was no contamination by <i>Coagulase positive staphylococci (Staphylococcus aureus)</i> or <i>Salmonella sp.</i>
Block 5 - Dressing (Anteroom) (4 items) with level of agreement $\geq 75\%$	Block 4 - Cleaning and sanitization (8 items) with level of agreement = 100% 35,75% (n = 5) with level of agreement $\geq 75\%$.	Block 8 - Quality Assurance (11 items) 57,15% (n = 8) with level of agreement $\geq 75\%$	Infant Formula (IF) There was 1 contamination by <i>Salmonella sp</i> Six contaminations by Total coliform and Fecal coliform, simultaneously or not, 1 amostra contaminada por coliformes termotolerantes There was no contamination by <i>Coagulase Positive Staphylococci</i> and <i>Bacillus cereus</i>

BIOLOGICAL RISK



- Training about Personal Hygiene
- Training about hygiene utensils, equipment, environmental
- Training about Food Hygiene

Table III

Relationship between the type of contamination in enteral nutrition and infant formula samples and check items in disagreement with current legislation in the Dietary units surveyed.

<i>Hospital Unit</i>	<i>Type of contamination</i>	<i>Contamination frequency (times)</i>	<i>Block 2 check items - with agreement level ≤ 75%</i>
H2	Total Coliforms	8	Lack of information about the secure sharing of manipulation of the EN room.
	Mesophilic	1	Inappropriate Isolation of handling room (<i>pass-through</i> window with double doors for product input and output).
	Thermotolerant Coliforms	1	
H3	Total Coliforms	4	Lack of information about the secure sharing of manipulation of the EN room.
	Mesophilic	1	Lack of SSOP for all operations related to the Process.
H9	Total Coliforms	3	The labels did not contain the information required for conservation temperature.
	Mesophilic	2	
	<i>Salmonella sp.</i>	1	
H12	Total Coliforms	1	Lack of information about the secure sharing of manipulation of the EN room. Inappropriate Isolation of handling room (<i>pass-through</i> window with double doors for product input and output). Lack of SSOP for all operations related to the Process. The labels did not contain the information required for conservation temperature.

and infant formula (IF), produced in dietary units of hospitals in the public network of the Federal District, Brazil, using the quality assessment triad of dietary units proposed by Donabedian (1990)¹⁵.

The results are unpublished since there are no studies in literature evaluating the relationship between the non-compliance of the Structure and Process in the Results, expressed in the existence of biological risk.

Our data are consistent with the literature; Several studies have already shown EN and IF contamination by *Bacillus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus spp.*, among other indicator micro-organisms of biological risk, in EN samples prepared in dietary units. The authors recommended corrective measures for hand sanitization, product handling, and storage of ready products at refrigerator temperature, between 0 ° C and 8 ° C. The manipulation may be an important turning point^{16,17}.

The physical facilities comprise the Structure and, in this study, it was observed that the handler dressing, item which makes up the Structure in the proposed triad for this study, constitutes a source of contamination from the environment. In audits, it was found that the lack of essential items, such as sinks with pedal and toilets in place, most favored input and output flow of manipulators in dietary unit. It was also identified that the layout of the area for the handling of EN and IF did not favor the continuous flow to production and release of products.

The physical space of Enteral Nutrition Unit is the basic element of functional planning. In the area for

each use, the conditions of skill and functionality must be followed. The planned design and its features depend on the planned management of internal and circulation flows; Desirable qualities of the environment; the basic function is to deal with a highly technical and specific area¹⁸, and, as seen in the results of this study, compromises the quality of EN and IF.

Other studies also showed non-compliance in the physical facilities of food handling units, mainly for the toilets and dressing handlers. Unsatisfactory conditions of building may compromise the performance of the unit for implementation of the SSOP¹⁹.

Regarding the Process, it is possible to consider that not monitoring the temperature of the products in its supply chain and also inadequate personal sanitization, equipment and utensils sanitization favored the development of micro-organisms, affecting their quality now under the aspect of waste, sometimes in the aspect of public health. The hands, worn or disposable gloves, are the main source of contamination.

When the EN and / or IF are handled in advance, they must be prepared in provided daily quantity and kept at 4° C temperature for a period of up to 30 hours, for the prevention or retarding microbial decomposition is based on the inhibition of micro-organisms development and their activity and / or destruction of microorganisms²⁰.

In the surveyed dietary units there were no records about the conditions of storage and transport of products, despite the law provides that such operations should occur in ≤4°C temperature and during handling the time of exposure to risk of temperature (between

10°C and 60°C) should be no more than 30 minutes and the smaller storage time less than 12 hours²¹. In addition it is necessary to standardize the binomial time and temperature for the heating step before distribution, because this step is also a critical point of control that may especially favor the development of aerobic mesophilic micro-organisms.

The equipment and utensils sanitization is an important operation in the post-processing contamination, and therefore they should have their standard and well-defined operating procedures²². The existence of Standard Operating Procedures (SSOP), described and visible, as well as records of activities performance, possible to evaluate and identify possible errors that may occur compromising the health quality of products. Appropriate sanitization practices provide a good microbiological quality in IF prepared in dietary units. The microbiological monitoring of products and handling surfaces is an important aspect of quality assurance policy, allowing to take corrective action when an unsatisfactory result is found¹⁶.

As the Result, the data of microbiological analyzes for Total coliforms, Thermoyolerant coliforms confirmed significant flaws in food handling and signaled deficiencies in sanitization, also identified in the audits. For Block 4 - Sanitization, only one unit had dietary level of agreement of 100% and 5 units had level of agreement $\geq 75\%$ to items according to the legislation.

The presence of these indicators also suggests inefficient heat treatment failures in storage temperature of products in storage and distribution and / or post-sanitizing or post-processing contamination²³. These results were expected because regarding the preservation of transport of the products, only 3 units had level of agreement $\geq 75\%$.

Despite the analyzed samples had not presented contamination by *Coagulase Positive Staphylococcus* and *Bacillus cereus*, the above results determine the need to pay attention to the microbiological quality of handled products in these units. In addition, *Coagulase Negative Staphylococci* species are considered opportunistic micro-organisms and are usually isolated from hospital infections^{24,25}.

Study to evaluate the microbiological quality of IF identified that 54% (n = 156) of the sample universe was contaminated by *Bacillus sp.*; among these samples 54% were IF for premature; the authors also found that some points of the surfaces of manipulation were contaminated by *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas fluorescens*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus*¹⁶.

Microbial contamination of EN and IF has a multifactorial origin and is related to the conditions of manipulation. It is generally associated with adding contaminated ingredients, to improper equipment and utensils sanitization as well as to personal sanitization³.

In this research, it is possible to consider that the inadequacies observed in the Structure and in the Process may have favored the contamination by *Esche-*

richia Coli, indicating fecal contamination; *Staphylococcus aureus*, which indicates the presence of nasal area; *Bacillus cereus*, environmental contamination and *Pseudomonas aeruginosa*, which indicates the improper use of antiseptic products^{5,26}.

The level of compliance of legal compliance for Sanitization Blocks, Storage and transport, especially express the importance of compliance to production of EN and IF in dietary units.

The contamination by Total coliforms is not, necessarily, indicator of fecal contamination or presence of pathogens, but a large number of these micro-organisms indicates unsatisfactory sanitary conditions^{27,28}.

In this study, the presence of mesophilic microorganisms possibly due to flaws in the temperature control during the preparation, storage and distribution of²⁹ (Table I). Or because there was no units surveyed in a safe flow to production and release of NE and FI, which probably may favor the contamination after processing, as well as the lack of SSOP for sanitization and use of equipment (Tables I and II) .

The research found that IF produced in dietary units with products with higher handling time had higher aerobic mesophilic bacteria contamination, and that after 24 hours of cooling, there was an increase in the count of these bacteria, including in the IF that were submitted into heat-treated terminal (autoclave at 105°C for 3 minutes)²⁶.

As indicators, strict aerobic facultative mesophilic microorganisms do not suggest direct risk to consumer health, however identify that the sanitization and / or transport and / or storage were performed improperly^{5,23,30}. According to some studies, environmental sanitization, equipment and utensils sanitization may contribute to the detection of heterotrophic bacteria mesophilic^{31,3}. The mesophilic microorganisms count may be used to track changes in process conditions and monitoring of hygienic conditions^{32,27}.

The contamination by *Salmonella sp* was probably due to inadequate practice of personal sanitization mainly from handlers with salmonellosis (Table I). *Salmonella* species are considered infectious micro-organisms and their presence features product potentially capable of causing food infection⁹. It is possible to consider that the problems identified for the Dressing Block has contributed to this result, as well as the isolation of handling room and the lack of SSOP for all activities, especially personal sanitization (Tables I and II). Research conducted to evaluate the EN microbiological quality did not show the presence of *Salmonella* in samples²⁷.

To correct the flaws during NE and FI production, Action Plans were prepared by the staff. These plans contemplated actions that would minimize and / or nullify the contamination of samples through the adoption of SSOP, especially for personal and products sanitization, inputs, equipment, utensils, environment. Training was also recommended for handlers about the importance of sanitization in product quality. Howe-

ver, when comparing the corrective actions foreseen in the Action Plan with the microbiological results, it was identified that there were no major changes in the handling of food according to the lessons transmitted in training.

The handler plays an important role in controlling infection rates as one of the main responsible for the transmission of micro-organisms. He/she should periodically undergo evaluations of health conditions, and must attend training on Good Hygienic Practices in Food Handling^{31,33}. However, there is no consensus in the literature about the effectiveness of training, although some studies show positive results in reducing the contamination rate in acceptable level, of EN and IF¹⁶.

Criteria that may be used to evaluate the effectiveness of a training program include reaction to training, acquisition of knowledge, changes in work related to behavior and performance and improvements in organizational level results. However, other factors outside the environment training may influence the effectiveness of any program. The knowledge by itself does not bring changes in food handling practices³⁴.

Microbiological data obtained in this study show that, despite the training conducted in the period of samples collection, there was no effectiveness as the products quality made in the dietary units. Work published about the effectiveness of quality systems in the production of EN and IF showed that microbial contamination was significantly reduced to values around 10¹ CFU / mL after the implementation of Hazard analysis and critical system control points (HACCP)²⁰.

About the Quality control of the production of EN and IF, there was an agreement level $\geq 75\%$ to 85.50% (n = 12) of the surveyed dietary units, while for Quality Assurance only 57.15% (n = 8) of the units had the level of agreement $\geq 75\%$. It is possible to consider, before these results, the instrument used in this study is an important tool for monitoring production quality of EN and IF in hospital environment¹².

To Donabedian (1992)³⁵, the item **Result** is the indicator for the indirect evaluation of quality and is relevant because it is responsible for intervening in other components and operate objective changes in the system.

The purpose of quality evaluation is to determine the degree of success of procedures to prevent the occurrence of risks, while the goal of quality control is to exercise constant vigilance, so that the standard deviations may be early detected and corrected.

This research showed that permanent audits help to identify risk situations and thus minimize problems arising from food contamination.

The authors consider that the adoption of continuous audits may minimize the costs of production since the microbiological analyzes may be restricted to sporadic situations, despite the limitation of this study being the small number of surveyed dietary units, it still counts with the lack of a sampling plan that enables offer accuracy of information about quality of processed products there in place.

Acknowledges

Our thanks to the Dietary Units of Public Hospitals in the Federal District that allowed the conduct of audits and access to the microbiological analyzes of samples.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

References

1. Weenk G, Unen E, Meeuwisse I, Hulst J. Assessment of the microbiological safety of enteral feeds when used with a prolonged feeding time. *Nutrition Research* 1995; 21(2):98-101.
2. Muniz C K. *Análise de perigos e pontos críticos de controle em dietas enterais manipuladas em Hospital Universitário Público do Brasil*. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas, Programa de Pós-Graduação). UBERLÂNDIA – MG, 2005.
3. Rossi P, Kabuki D Y, Kuaye A Y. Avaliação microbiológica do preparo de fórmula láctea infantil em lactário hospitalar. *Revista Instituto Adolfo Lutz* 2010; 69(4):503-509.
4. Martins J F L, Martins A D O, Milagres R C R M, Andrade N J. Resistência a antibióticos de *Staphylococcus aureus* isolados de dietas enterais em um hospital público de Minas Gerais. *Seminário: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina 2007; 28(1): 9 – 14.
5. Santos R F S. *Ocorrência de Enterobacter sakazakii em Fórmulas Infantis para lactentes em hospitais e maternidades da região de Campinas/SP*. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas – SP, 2006.
6. Pereira M G. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. 10a reimpressão. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.
7. Mendonça K M P P, Guerra R O. Desenvolvimento e Validação de um Instrumento de Medida de Satisfação do Paciente com a Fisioterapia. *Rev. Bras Fisio*. 2007; 11(5):369 – 376.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 275, de 21 de outubro de 2002*. Dispõe sobre Regulamento Técnico de Procedimentos Operacionais Padronizados aplicados aos Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos e a Lista de Verificação das Boas Práticas de Fabricação em Estabelecimentos Produtores/Industrializadores de Alimentos. Brasília. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dcf7a900474576fa84cf43fbc4c6735/RDC+N%C2%BA+275,+DE+21+DE+OUTUBRO+DE+2002.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 03 de março de 2014.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): *Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 63, de 06 de julho de 2000*. Brasília: Diário Oficial da União - República Federativa do Brasil, 2000. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61e1d-380474597399f7bdf3fbc4c6735/RDC+N%C2%20%63-2000.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 03 de março de 2014.
10. BRASÍLIA. Governo do Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde do DF, Subsecretaria de Atenção Básica à saúde, Diretoria de Promoção e Assistência à saúde, Gerência de Nutrição. Manual de Boas Práticas de preparo de Nutrição Enteral. Portaria n° 083/2003. *Diário Oficial do Distrito Federal*, Brasília, n. 154, p. 6, 12 ago. 2003
11. BRASÍLIA. Governo do Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde do DF, Subsecretaria de Atenção Básica à saúde, Diretoria de Promoção e Assistência à saúde, Gerência de Nutrição.

- Manual de Boas Práticas de preparo de Fórmulas Infantís no Lactário*, 2007. Disponível em http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-97FJWS/ingrid_w_linhares__dissertacao_avaliao_das_condicoes_higienico_sanitarias__no_preparo_de_formulas_em_lactario.pdf?sequence=1. Acesso em 03 de março de 2014.
12. Ceniccola G D, Araújo W M C, Akutsu R. Development of a tool for quality control audits in hospital enteral nutrition. *Nutr Hosp* 2014; 29(1):102-120.
 13. Nascimento M G F, Corbia A C G, Nascimento E R. Limitações da técnica de isolamento e enumeração de *Staphylococcus aureus*. Rio de Janeiro, 2001, 4p. *Comunicado Técnico 45. Embrapa*.
 14. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 62, de 26 de agosto de 2003. Métodos Analíticos Oficiais para Análises Microbiológicas para Controle de Produtos de Origem Animal e Água. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, seção 1, p.14-51, 18 set. 2003. Disponível em http://periodicos.ses.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552012000100026&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 03 de março de 2014.
 15. Donabedian. The Seven Pillars of Quality. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1990; 114:115-118.
 16. Tudela E, Croizé J, Lagier A, Mallaret M-R. Surveillance microbiologique des échantillons de laits infantiles et des surfaces dans une biberonnerie hospitalière. *Science direct. Pathologie Biologie* 2008; 56: 272-278.
 17. Roy S, Rigal M, Doit C, Fontan J E, Machinot S, Bingen E, Cezard J P, Brion F, Hankard R. Bacterial contamination of enteral nutrition in a paediatric hospital. *Journal of Hospital Infection. Science Direct* 2005; 59:311-316.
 18. Salomon A L R, Novaes M R C G. Planificación funcional de unidad de nutrición enteral para atención domiciliaria en un hospital de Brasil. *Nutr Hosp* 2013; 28(6):2027-2032.
 19. Akutsu R C, Botelho R A, Camargo E B, Savio K E O, Araujo W C. Adequação das Boas Práticas de Fabricação em Serviço de Alimentação. *Revista de Nutrição* 2005;18(3):419-427.
 20. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen K F, Puntis J W L, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Vandenplas Y, Weaver L T, ESPGHAN Committee on Nutrition: Preparation and Handling of Powdered Infant Formula: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 49:320-322. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
 21. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC nº 216, de 15 de setembro de 2004*. Regulamentos Técnicos sobre de Boas Práticas para Serviços de Alimentação. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=25129&Word>>. Acesso em 03 de março de 2014.
 22. American Public Health Association - APHA. *Compendium of Methods for the Microbiological Examination of foods* 3º ed. Washington, APHA, p. 1219, 1992.
 23. Franco B D G M, Landgraf M. Microbiologia de Alimentos. São Paulo. *Editora Atheneu* p. 182, 2003.
 24. Chou C, Chen L. Enterotoxin production by *Staphylococcus warneri* CCRC 12929, a coagulase-negative strain. *Journal of Food Protection*. 1997; 60(8):923-927.
 25. Cunha M L R S, Rugolo L M S S, Lopes C A M. Study of virulence factors in coagulase-negative staphylococci isolated from newborns. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 2006; 101(6). Rio de Janeiro.
 26. Trindade A A. *Subsídios para implementação do sistema de análise de perigos e pontos críticos de controle - APPCC em lactário*. 2006. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)-Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2006.
 27. Lima A R C, Barros L M, Rosa M S, Cardonha A M S, Dantas M A M. Avaliação microbiológica de dietas enterais manipuladas em um hospital. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2005; 20(1).
 28. Sullivan M M, Esguerra P S, Santos E E, Platon B G, Castro C G, Idrisalmán E R, Chen N R, Shott S, Comer G M. Bacterial contamination of blenderized whole food and commercial enteral tube feedings in the Philippines. *J Hosp Infect* 2001. 49:268-273.]
 29. Jay J M, Loessner M J, Golden D A. Modern Food Microbiology. *Springer* 7th edition, 790 pages, 2006.
 30. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. Micro-organismos de los alimentos: Técnica de análisis microbiológica. *Zaragoza: Acrbia*.1984; p. 431.
 31. Coelho A I M, Milagres R C R M, Martins J F L, Azeredo R M C, Santana A M C. Contaminação microbiológica de ambientes e de superfícies em restaurantes comerciais. *Rev Ciênc Saúde Coletiva – ABRASCO*. 2010;1597-1606.
 32. Kehr S J, Castillo D L, Morales V B, Ridemann S K, Campaño B M, Aranda C W. Contaminación microbiana de fórmulas enterales de uso. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73:248-56.
 33. Pinto U M, Cardoso R R, Vanetti M C D. Detecção de *Listeria*, *Salmonella* e *Klebsiella* em serviço de alimentação hospitalar. *Rev Nutr* 2004; 17(3):319-326. Campinas.
 34. Egan M B, Raats M M, Grubb S M, Eves A, Lumbers M L, Dean M S, Adams M R. A review of food safety and food hygiene training studies in the commercial sector. *Food Control* 2007; 18:1180-1190.
 35. Donabedian. The role of outcomes in quality assessment and assurance. *QRB Qual Rev Bul* 1992; 18(11):356-60.



Original/Alimentos funcionales

Efecto hipolipemiante del consumo de mate en individuos dislipidémicos

Diego Messina¹, Catalina Soto¹, Ailín Méndez¹, Carla Corte¹, Mariana Kemnitz¹, Virginia Avena¹, Diego Del Balzo¹ y Rafael Pérez Elizalde¹

¹Laboratorio de Enfermedades Metabólicas y Cáncer. Facultad de Ciencias de la Nutrición. Universidad Juan Agustín Maza. Mendoza, Argentina.

Resumen

Introducción: El mate es la infusión nacional de Argentina y sus propiedades en la salud humana no han sido totalmente aclaradas.

Objetivos: Evaluar las modificaciones del perfil lipídico en pacientes dislipidémicos suplementados con yerba mate.

Métodos: Se estudiaron 121 individuos dislipidémicos (Colesterol Total (CT), Colesterol LDL (CLDL) y/o Triglicéridos (TG) elevados) de ambos sexos (74 mujeres y 47 varones) entre 40 y 60 años, sin tratamiento hipolipemiante. Luego de seis semanas de abstinencia de mate, se analizó su perfil lipídico e índice aterogénico (IA), composición corporal a través de antropometría y consumo reciente de energía, nutrientes y grupos de alimentos a través de cuestionario de frecuencia de consumo. Se indicó el consumo diario de mate preparado con 50g o 100g de yerba mate. Se indicó no alterar hábitos alimentarios, tabaquismo, medicación ni ejercicio físico. Se repitieron las determinaciones luego de seis y doce semanas. El análisis estadístico se realizó mediante prueba T de Student para muestras relacionadas o prueba de Wilcoxon según normalidad de las variables ($p < 0,05$).

Resultados: Al finalizar las doce semanas, el CT descendió 9,49% (21,66mg/dL), CLDL descendió 11,95% (17,96mg/dL), CHDL descendió 3,34% (1,65mg/dL) y el IA descendió 6,58% (0,31 puntos), $p < 0,001$ para todos los casos. TG solamente disminuyeron 7,02% (10,74mg/dl; $p = 0,029$) en consumidores de 50g de yerba mate. Las variables antropométricas y nutricionales no se modificaron significativamente.

Conclusiones: El consumo diario de mate produce una disminución tiempo dependiente en CT y sus fracciones en individuos dislipidémicos.

(Nutr Hosp. 2015;31:2131-2139)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8386

Palabras clave: *Ilex paraguariensis*. Colesterol. Triglicéridos. Colesterol LDL. Dislipidemia.

LIPID – LOWERING EFFECT OF MATE TEA INTAKE IN DYSLIPIDEMIC SUBJECTS

Abstract

Introduction: Mate is the national infusion of Argentina and its properties on human health have not been fully elucidated.

Objective: To evaluate changes in lipid profile in dyslipidemic patients supplemented with yerba mate.

Methods: 121 dyslipidemic subjects (total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDLC) cholesterol and / or triglycerides (TG) elevated) without lipid-lowering therapy, both sexes (74 women and 47 men) between 40 and 60 years old were studied. After six weeks of mate abstinence, lipid profile and atherogenic index (AI), body composition by anthropometry and recent intake of energy, nutrients and food groups by food frequency questionnaire were analyzed. Daily consumption of mate prepared with 50g or 100g of yerba mate was indicated, plus the instruction not to alter eating habits, smoking, medication or exercise. All determinations were repeated after six and twelve weeks. Statistical analysis was performed using Student's T test for paired samples or Wilcoxon test according to normality of the variables ($p < 0.05$).

Results: At the end of twelve weeks, TC fell 9.49% (21.66mg/dL), LDLC fell 11.95% (17.96mg/dL) HDLC fell 3.34% (1.65mg/dL) and AI dropped 6.58% (0.31 points), $p < 0.001$ for all cases. TG decreased 7.02% (10.74mg/dl; $p = 0.029$) only in 50g yerba mate consumers. Anthropometric and nutritional variables did not change significantly.

Conclusions: Daily consumption of mate produces a time-dependent decrease in TC and its fractions in dyslipidemic subjects.

(Nutr Hosp. 2015;31:2131-2139)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8386

Key words: *Ilex paraguariensis*. Cholesterol. Triglycerides. LDL cholesterol. Dyslipidemia.

Correspondencia: Diego Nicolás Messina
Universidad Juan Agustín Maza
Soler 174, San Martín (CP 5570), Mendoza, Argentina.
E-mail: diego_messi@hotmail.com

Recibido: 19-XI-2014.

Aceptado: 11-II-2015.

Abreviaturas

CT: Colesterol Total.

CLDL: Colesterol LDL.

CHDL: Colesterol HDL.

TG: Triglicéridos.

IA: Índice Aterogénico.

IMC: Índice de Masa Corporal.

CFCA: Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario.

HMG-CoAR: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa.

Introducción

El árbol de yerba mate, cuyo nombre científico es *Ilex paraguariensis*, es una especie muy conocida en el cono sur de América, debido al uso extensivo que se hace de sus hojas y tallos, que son sometidos a procesos de secado, triturado y estacionamiento, de los cuales se obtiene la “yerba mate” utilizada para preparar una infusión denominada “mate”. La práctica de consumir esta infusión se realiza en los países de Uruguay, Argentina (en donde ha sido declarada “infusión nacional”), Paraguay y Brasil, principalmente¹.

El mate es reconocido por su variedad de componentes activos, entre los cuales se destacan xantinas tales como cafeína, teofilina y teobromina. Además posee compuestos fenólicos como ácido clorogénico, ácido cafeico y taninos catéquicos, y otros flavonoides como kaempferol y quercetina, los cuales le brindan propiedades antioxidantes². Contiene saponinas, glucósidos de esteroides solubles en agua, a los que se les atribuye propiedades antiinflamatorias e hipocolesterolémicas^{3,4}. Finalmente, posee diversos compuestos aromáticos tales como terpenoides, cetonas y aldehídos que son responsables del sabor característico de la infusión¹.

En los últimos años, el estudio de los efectos biológicos de esta infusión ha tomado mayor relevancia, siendo notables su capacidad sobre el control de peso⁵ e hipocolesterolémica. Esta última propiedad se debería principalmente a la presencia de saponinas en la infusión^{6,7}, las que a nivel intestinal forman micelas con el colesterol impidiendo su absorción, favoreciendo así su excreción^{3,4}. Se ha asociado la ingesta de mate con una mejoría en el metabolismo lipídico debido a que produce una reducción del colesterol plasmático y triglicéridos como así también una disminución en los niveles de glucemia, considerándose una buena opción para el tratamiento de la obesidad⁸. No existe suficiente bibliografía acerca del efecto que produce el consumo de esta infusión sobre el perfil lipídico en humanos, ya que la mayoría de las investigaciones han sido realizadas en animales de laboratorio.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la influencia del consumo de mate sobre el perfil lipídico en una muestra de adultos dislipidémicos de la Provincia de Mendoza, Argentina.

Métodos

Diseño del estudio

El presente estudio fue llevado a cabo en la provincia de Mendoza, Argentina, entre setiembre de 2012 y julio de 2014. El diseño del estudio epidemiológico fue longitudinal experimental. El trabajo consistió en la suplementación con yerba mate durante doce semanas, más tres análisis de laboratorio al comienzo, a las seis semanas y al finalizar el estudio, y entrevistas nutricionales en las que se evaluó la composición corporal y el consumo de alimentos. Todos los voluntarios que participaron en el estudio firmaron un consentimiento escrito a un protocolo previamente aprobado por el Círculo Médico de Mendoza (Mendoza, Argentina).

Población

La muestra estudiada estuvo constituida por 121 individuos dislipidémicos (74 mujeres y 47 varones), con edades comprendidas entre 40 y 60 años, con peso estable (\pm 3kg en tres meses), sin otras alteraciones endocrinas y/o metabólicas conocidas, elegidos a partir de una consulta médica de rutina. Fueron incluidos en el presente estudio aquellos que presentaron, al comienzo de la investigación: colesterol total (CT) mayor o igual a 200 mg/dl, colesterol LDL (CLDL) mayor o igual a 130 mg/dl y/o triglicéridos (TG) mayor o igual a 150 mg/dl y menor a 400 mg/dl.

Fueron excluidos los voluntarios tratados con medicación hipolipemiente u otros medicamentos capaces de alterar el perfil lipídico, aquellos con un consumo habitual elevado de bebidas alcohólicas, drogas o fumadores, con patologías como hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o enfermedad tiroidea tratadas con fármacos, con neoplasias malignas conocidas, obesidad tratada con cirugía y aquellos que hubieran participado en ensayos clínicos o intervenciones nutricionales para control de peso en los últimos tres meses. Además, fueron excluidos todos aquellos voluntarios que hubieran consumido mate en las seis semanas previas al comienzo del estudio, aquellos que debieron suspender su participación debido a molestias digestivas ocasionadas por el consumo de mate, o quienes reportaron no adherirse a las cantidades de yerba mate indicadas.

Análisis de laboratorio

Para la determinación del perfil lipídico se realizaron tres análisis de sangre: el día del comienzo del estudio, luego de seis semanas y luego de doce semanas. La evaluación se realizó sobre muestras de suero, separado luego de dos horas de la extracción de sangre venosa. Para tal fin se indicó a los pacientes

concurrir con ayuno de 12 horas, posterior a una cena liviana. Una vez obtenida la muestra se procedió a la cuantificación de CT, CHDL y TG en analizador químico clínico Mindray BS – 300 (Mindray, Shenzhen, China).

- Colesterol Total: se determinó por método colorimétrico CHOD-PAP (Colestat enzimático AA, línea líquida, Wiener Lab, Rosario, Argentina). La reacción empleada involucra tres reacciones químicas sucesivas; la primera, mediada por la enzima colesteroleserasa, capaz de hidrolizar ésteres de colesterol; la siguiente se basa en la oxidación del colesterol para originar peróxido de hidrógeno; y la última consiste en la obtención del producto coloreado en presencia de peróxido de hidrógeno liberado, fenol y aminoantipirina. La posterior cuantificación del producto coloreado permitió hallar la concentración de CT, ya que ambos parámetros se relacionan de manera proporcional.
- Triglicéridos: se determinó mediante método enzimático (TG Color GPO/PAP AA, línea líquida, Wiener Lab, Rosario, Argentina). Para la obtención de la concentración sérica de TG, se utilizó un método basado en la acción de la lipasa sobre los TG para liberar ácidos grasos y glicerol, el cual origina ADP en una reacción catalizada por la glicerolquinasa. El ADP así obtenido, en presencia de fosfoenolpiruvato y piruvatoquinasa, da lugar a la formación de piruvato, que reacciona con NAD reducido, mediante la acción de la enzima lactato deshidrogenasa, oxidándose a lactato y generando NAD oxidado. La determinación de la disminución de la absorbancia a 340 nm permitió obtener una medida de la concentración de TG en la muestra.
- Colesterol HDL (CHDL): se determinó por método colorimétrico sin precipitación (HDL Colesterol monofase AA plus, línea líquida, Wiener Lab, Rosario, Argentina). Para hallar la concentración sérica de CHDL en la muestra se utilizó una técnica basada en la precipitación, con polianiones, fosfotungstato y polietilenglicol, de las lipoproteínas de mayor tamaño, dejando así el CHDL en suspensión y permitiendo su cuantificación por el método mencionado para determinación de CT.
- Colesterol LDL: se determinó mediante fórmula de Friedewald [$CLDL = CT - (CHDL + TG / 5)$]⁹.
- Índice Aterogénico: se calculó el Índice Aterogénico de Castelli, mediante la fórmula Colesterol Total / Colesterol HDL.

Suministro de yerba

La totalidad de la yerba mate necesaria para la intervención, perteneciente a la misma marca comercial y al mismo lote, fue proporcionada por los investigadores. Se entregó yerba mate elaborada con palo, de procedencia argentina, en envases de 500 g. Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente en dos grupos de consumo de yerba:

Grupo 1: Se indicó el consumo diario de 50 gramos de yerba con medio litro de agua, en un solo momento del día (mañana o tarde, a elección del participante).

Grupo 2: Se indicó el consumo diario de 100 gramos de yerba con un litro de agua, en dos momentos del día (mañana y tarde).

Los participantes del ensayo recibieron instrucciones precisas sobre cómo proceder respecto del consumo de mate durante las doce semanas: se enfatizaron los procedimientos de preparación de la infusión al estilo tradicional argentino (mate “cebado” con bombilla), temperatura del agua a 70°C, la prohibición de agregar otros elementos en la bebida y la necesidad de desechar la yerba utilizada y no compartir la infusión. Para evitar cualquier alteración en la ingesta de nutrientes, se prohibió el uso de azúcar o miel como endulzantes de la bebida, pero se permitió beberla con edulcorantes artificiales no nutritivos, previa consulta con un nutricionista. Finalmente, a los voluntarios se les indicó que evitaran alterar hábitos alimentarios, de tabaquismo, actividad física y consumir suplementos nutricionales.

Determinaciones antropométricas

Se evaluó la composición corporal mediante antropometría, al inicio del estudio y en las sexta y duodécima semanas. Se midió peso corporal en una balanza (capacidad 150 kg y 100 g de precisión, marca CAM, modelo P-1003, Buenos Aires, Argentina). La estatura se midió en el estadiómetro metálico de la misma balanza, con una escala de 1 a 200 cm y una precisión de 0,5 cm. Se midieron los pliegues cutáneos (tricipital, bicipital, supra-ilíaco y subescapular), utilizando un plicómetro (marca Harpenden, con una precisión de 0,2 mm y apertura de 80 mm). Las circunferencias de cintura y cadera fueron medidas con una cinta métrica flexible inelástica con una escala de 10 mm (error 1 mm, marca Calibres Argentinos, Rosario, Argentina). Con los datos obtenidos se determinaron los siguientes parámetros indirectos: índice de masa corporal (IMC, kg/m²), porcentaje de grasa corporal mediante ecuación de Durnin y Womersley¹⁰ y relación cintura/cadera.

Tabla I
Características generales, perfil lipídico y características antropométricas iniciales de la muestra según grupos de estudio

	Total	Grupo 1	Grupo 2
N (Mujeres : Varones)	121 (74 : 47)	74 (39 : 35)	47 (35 : 12)
Edad (años)	50,95 ± 6,58	50,92 ± 6,24	51,00 ± 7,25
Colesterol total (mg/dl)	228,37 ± 26,36	231,28 ± 27,29	223,08 ± 24,00
Colesterol LDL (mg/dl)	150,22 ± 20,80	151,35 ± 21,39	148,16 ± 19,77
Colesterol HDL (mg/dl)	49,20 ± 3,97	49,31 ± 4,21	49,00 ± 3,53
Triglicéridos (mg/dl)	144,75 ± 70,77	153,08 ± 74,77	129,59 ± 60,85
Peso (kg)	73,34 ± 14,09	76,00 ± 14,77	73,14 ± 12,90
Talla (m)	1,66 ± 0,09	1,67 ± 0,09	1,65 ± 0,10
IMC (kg/m ²)	26,86 ± 4,20	27,10 ± 4,43	26,91 ± 3,84
Circunferencia de cintura (cm)	89,27 ± 13,15	91,65 ± 14,74	88,89 ± 10,54
Circunferencia de cadera (cm)	103,60 ± 10,90	105,04 ± 12,58	105,60 ± 8,16
Relación cintura / cadera	0,84 ± 0,08	0,89 ± 0,16	0,84 ± 0,06
Porcentaje de masa grasa	34,86 ± 7,68	34,67 ± 8,47	36,51 ± 6,36
Peso de masa grasa (kg)	25,70 ± 7,93	26,28 ± 8,82	26,83 ± 6,59

Resultados expresados como media ± desviación estándar.

Entrevistas nutricionales

Por otra parte, para estimar el consumo de energía, nutrientes y grupos de alimentos se utilizó un recordatorio de 24 horas y un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario (CFCA). Ambos métodos se emplearon conjuntamente, ya que la utilización de los dos se complementa, obteniéndose una información más amplia y completa¹¹, y fueron realizados por un nutricionista entrenado utilizando ayudas visuales para precisar cantidades y porciones consumidas a partir de la información aportada por el voluntario. El recordatorio de 24 horas permitió obtener una descripción detallada de los alimentos y bebidas consumidas en el día anterior. Por otra parte, se utilizó un CFCA desarrollado, validado, probado y refinado por el Departamento de Nutrición de la Harvard School of Public Health¹², luego traducido, adaptado y validado en España¹³. Debido a la falta de cuestionarios validados en la población argentina, la selección del presente CFCA se basó en que Argentina y España tienen costumbres alimentarias similares, y en que éste ha sido previamente utilizado en estudios de la Argentina^{14,15}. Este cuestionario incluye una lista de 118 alimentos, tiene un carácter semicuantitativo, ya que se indica una porción o cantidad de referencia y luego se procedió a su conversión en nutrientes mediante un programa informático. Para ello, previamente, se transformaron las frecuencias declaradas de cada alimento en frecuencia alimento/día y se usó la tabla de composición de alimentos publicada por Mahan y Escott-Stump¹⁶ para calcular la cantidad

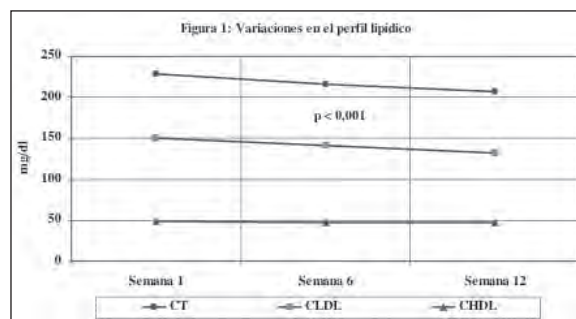


Fig. 1.—Variaciones en el perfil lipídico

de macronutrientes (g/día) y micronutrientes (mg/día) ingeridas.

Análisis estadístico:

Se utilizó el programa estadístico PASW Statistics® 18 para Windows® (IBM®, Nueva York, EE.UU.). Para la estadística descriptiva se utilizó media aritmética como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. En lo que respecta a la estadística inferencial, para establecer diferencias de medias entre los diferentes momentos de observación, se utilizó prueba T de Student o prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas, según la normalidad de las variables. Por otra parte, para comparar las diferencias entre los grupos se empleó prueba T de Student para

Tabla II
Comportamiento del perfil lipídico a lo largo de la intervención

Variables	Semana 1	Semana 6	Semana 12	Variación total (negativa)	Variación porcentual (negativa)	p
Colesterol Total (mg/dl)	228,37 ± 25,45	215,68 ± 28,94	206,71 ± 30,95	21,66 (16,55 – 26,77)	9,49%	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	150,22 ± 20,61	141,00 ± 23,94	132,27 ± 26,25	17,96 (13,22 – 22,69)	11,95%	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	49,20 ± 3,86	47,15 ± 4,08	47,55 ± 4,11	1,65 (0,91 – 2,38)	3,34%	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	144,75 ± 70,47	137,68 ± 72,28	134,45 ± 76,94	10,31 (-0,43 – 21,05)	7,12%	0,060
Índice Aterogénico	4,65 ± 0,41	4,57 ± 0,46	4,34 ± 0,48	0,31 (0,22 – 0,39)	6,58%	<0,001
<i>Grupo 1</i>						
Colesterol Total (mg/dl)	231,28 ± 27,29	217,43 ± 30,85	209,70 ± 31,08	21,58 (15,72 – 27,44)	9,33%	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	151,35 ± 21,39	142,37 ± 25,42	133,52 ± 27,61	17,83 (12,17 – 23,50)	11,78%	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	49,31 ± 4,21	47,07 ± 4,51	47,72 ± 4,29	1,59 (0,69 – 2,49)	3,22%	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	153,08 ± 74,77	139,98 ± 68,64	142,34 ± 83,11	10,74 (-4,83 – 26,32)	7,02%	0,029
Índice Aterogénico	4,70 ± 0,44	4,62 ± 0,47	4,39 ± 0,48	0,31 (0,20 – 0,41)	6,60%	<0,001
<i>Grupo 2</i>						
Colesterol Total (mg/dl)	223,08 ± 24,01	213,33 ± 30,34	201,26 ± 26,33	21,82 (11,73 – 31,91)	9,78%	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	148,16 ± 19,77	139,15 ± 21,94	129,98 ± 23,73	18,18 (9,32 – 27,03)	12,27%	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	49,00 ± 3,53	47,26 ± 3,46	47,26 ± 3,79	1,74 (0,43 – 3,05)	3,55%	0,010
Triglicéridos (mg/dl)	129,59 ± 60,85	134,58 ± 77,64	120,08 ± 62,70	9,51 (-2,12 – 21,15)	7,34%	0,087
Índice Aterogénico	4,55 ± 0,38	4,51 ± 0,45	4,25 ± 0,47	0,30 (0,15 – 0,46)	6,59%	<0,001

Resultados expresados como media ± desviación estándar; para la variación total, como media (intervalo de 95% de confianza para la media).

muestras independientes. En todos los casos, se estableció la significancia estadística con un $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla I se detallan las características iniciales de la muestra estudiada en su totalidad y dividida en los dos grupos de estudio según suplementación con yerba mate: edad, perfil lipídico y características antropométricas. Puede apreciarse que ambos grupos cumplieron la característica de dislipidemia, si bien los valores medios de TG fueron superiores en el

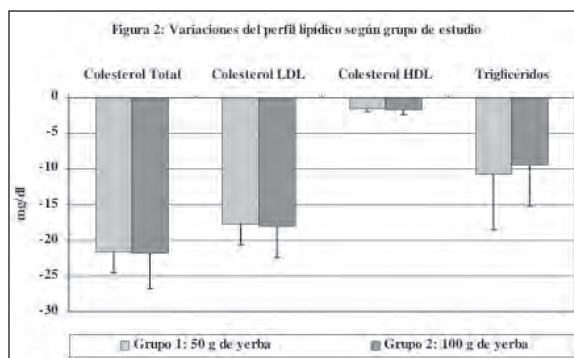


Fig. 2.—Variaciones del perfil lipídico según grupo de estudio

Tabla III
Variables de control

<i>Variables antropométricas</i>	<i>Semana 1</i>	<i>Semana 12</i>	<i>p</i>
Peso (kg)	73,34 ± 14,36	73,47 ± 14,43	0,470
IMC (kg/m ²)	26,86 ± 4,15	26,89 ± 4,13	0,559
Circunferencia cintura (cm)	89,27 ± 12,15	89,97 ± 11,79	0,228
Circunferencia cadera (cm)	103,60 ± 10,94	103,08 ± 10,35	0,153
Relación cintura / cadera	0,88 ± 0,14	0,88 ± 0,12	0,898
Masa grasa (%)	34,86 ± 7,82	34,35 ± 5,44	0,080
Masa grasa (kg)	25,70 ± 7,44	25,36 ± 6,07	0,195
<i>Variables nutricionales</i>	<i>Semana 1</i>	<i>Semana 12</i>	<i>p</i>
Energía (kcal)	2583,60 ± 969,10	2605,59 ± 951,11	0,380
Glúcidos			
(g)	262,83 ± 119,24	265,52 ± 117,96	0,530
(%)	40,96 ± 9,29	41,09 ± 9,32	0,705
Proteínas			
(g)	159,04 ± 46,17	159,12 ± 46,01	0,939
(%)	23,04 ± 3,99	22,96 ± 4,05	0,753
Lípidos			
(g)	79,81 ± 34,12	81,56 ± 32,89	0,042
(%)	28,26 ± 7,07	28,78 ± 6,70	0,097
A. G. Saturados	30,15 ± 13,35	30,38 ± 13,05	0,424
A. G. Monoinsaturados	28,62 ± 12,19	29,03 ± 11,87	0,082
A. G. Poliinsaturados	18,28 ± 9,31	19,46 ± 9,31	0,048
Alcohol			
(g)	25,41 ± 38,72	24,71 ± 38,73	0,484
(%)	7,70 ± 11,90	7,22 ± 10,99	0,141
Fibra alimentaria (g)	14,16 ± 5,67	14,06 ± 5,22	0,671
Carnes rojas (g)	78,28 ± 32,49	79,28 ± 31,49	0,696
Carnes blancas (g)	77,58 ± 37,82	75,79 ± 37,98	0,071
Pescados	31,38 ± 27,00	30,93 ± 27,01	0,175
Vegetales (g)	514,11 ± 186,56	517,96 ± 178,81	0,285
Frutas (g)	379,64 ± 304,28	343,48 ± 223,47	0,233
Café (ml)	68,37 ± 100,02	57,58 ± 72,89	0,426

Resultados expresados como media ± desviación estándar.

grupo 1. Además, el IMC medio correspondió a la categoría de sobrepeso, es decir, estuvo comprendido entre 25 y 30 kg/m². Por otra parte, en la tabla II se aprecia la evolución de los marcadores bioquímicos evaluados en las semanas 1, 6 y 12 de la intervención, más sus variaciones absoluta y relativa, tanto en la totalidad de la muestra como en sendos grupos según consumo de yerba mate. Tal como se observa, las variaciones de todos los marcadores analizados fue significativa, excepto la de TG, los cuales solamente disminuyeron significativamente en el Grupo 1. La tabla III sintetiza el comportamiento de las variables de control (antropométricas y nutricionales)

a lo largo de las doce semanas de suplementación con yerba mate. Como puede apreciarse, solamente el consumo diario de lípidos y ácidos grasos poliinsaturados aumentó levemente entre la primera y la última semana.

En la figura 1 se observan las variaciones en CT y sus fracciones, en la totalidad de la muestra, durante las doce semanas. Por otra parte, la figura 2 detalla las diferencias absolutas de los marcadores bioquímicos, al finalizar la intervención, y separadas según grupo de estudio por consumo de yerba mate. Las diferencias entre los efectos de una dosis y otra no fueron estadísticamente significativas.

Discusión

En la presente investigación se observó una reducción en las fracciones lipídicas en individuos dislipidémicos suplementados con diferentes dosis de yerba mate, consumida de la manera tradicional argentina. Especialmente, quedó evidenciada una disminución en los valores de CT y CLDL, con una mejora en el índice aterogénico en un lapso de doce semanas. Estos resultados son coherentes con diversos estudios que concluyen que el consumo de mate o de sus componentes aislados produce descensos significativos en los valores de colesterol y triglicéridos.

Los compuestos químicos presentes en el mate, de manera individual, han mostrado mejorar el perfil lipídico mediante diferentes mecanismos. En un estudio se observó una declinación en la síntesis de colesterol en células gliales tratadas con cafeína y otras metilxantinas, que indujeron cambios en la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoAR), enzima clave en la síntesis de colesterol¹⁷. El ácido clorogénico, vía infusión intravenosa, produjo una importante disminución en la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos en ratas¹⁸. Otra investigación concluyó que el colesterol total y el colesterol LDL disminuyeron significativamente en aves cuyas dietas fueron suplementadas con quercetina (flavonoide presente en el mate) y δ -tocotrienol¹⁹. Este mismo flavonoide, suplementado en ratas, produjo una disminución en lípidos plasmáticos, junto a una reducción en la actividad de la HMG-CoAR hepática²⁰. Por otra parte, en hepatocitos de ratas normales, la quercetina indujo una disminución en la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos, con una consecuente reducción de la formación de lipoproteínas de muy baja densidad, mientras que la síntesis de colesterol y la actividad de la HMGCoAR no fueron afectadas²¹.

En estudios experimentales en animales, los efectos del consumo de extractos de yerba mate incluyen reducción en el colesterol sérico y triglicéridos en animales alimentados con dietas altas en grasa o dislipidémicos^{8,22-27}. Además, la ingesta de mate ha demostrado reducir el peso²⁸ y aumentar el colesterol HDL²⁵, sumado a una inhibición en la progresión de aterosclerosis²⁹. Extractos de yerba mate regulan negativamente genes implicados en la adipogénesis y aumentan la expresión de genes que la inhiben³⁰, incrementan la expresión de receptores de CLDL junto con una reducción en la peroxidación lipídica²⁵. Los componentes responsables de estos efectos serían derivados fenólicos del ácido clorogénico²⁴, quercetina y rutina³⁰, a lo que se le suma la ya mencionada excreción de colesterol a nivel intestinal debido a la formación de micelas con las saponinas³, más un posible efecto en la reducción de la actividad de la lipasa pancreática²³. Por lo tanto, la particular composición química del mate sería la responsable de actuar sinérgicamente en la reducción de los lípidos plasmáticos observada en los estudios mencionados.

Las investigaciones sobre el efecto del consumo de mate en el perfil lipídico en humanos han sido escasas hasta el momento. Un estudio brasileño demostró que el consumo de esta bebida disminuye un 8,6% los niveles de CLDL en individuos dislipidémicos en un lapso de cuarenta días⁷, mientras que los valores de TG no se modifican. La reducción en CLDL observada en nuestra investigación, cercana al 12%, es superior a la de dicho estudio debido al mayor tiempo de suplementación (doce semanas), por lo cual puede deducirse que el efecto sobre el perfil lipídico es tiempo-dependiente. En otra investigación, el consumo de mate redujo el CLDL en 13,5 mg/dl en individuos con Diabetes Mellitus tipo 2, mientras que en prediabéticos, junto con intervención nutricional, el CLDL se redujo 11 mg/dl junto con los TG, en un lapso de 60 días³¹. En ambos estudios, el consumo de mate fue cuantificado en medidas de 330 ml, tres veces al día, durante o inmediatamente después de las comidas, lo que resulta en una cantidad neta de aproximadamente un litro diario de infusión. En nuestra investigación, en cambio, se trabajó con dos dosis: una dosis baja, resultante en medio litro de bebida, más accesible a la población en general, y una dosis alta, similar a la empleada en dichos estudios.

Existen otras diferencias entre nuestra investigación y la efectuada por *de Morais* y colaboradores. En primer lugar, los tiempos de abstinencia de mate y de tratamiento empleados fueron menores a los de nuestro estudio, ya que estos autores trabajaron con una abstinencia previa de dos semanas y una intervención experimental de cuarenta días. Por otra parte, esta investigación mostró un aumento significativo de 4,4% en el CHDL en los primeros veinte días, junto a una pérdida de peso de aproximadamente 0,5 kg, la cual, según los autores, no tendría impacto en los lípidos plasmáticos. En nuestra investigación, en cambio, los niveles de CHDL disminuyeron un 3,34%, mientras que las variables antropométricas no mostraron ninguna modificación significativa al cabo de las doce semanas de intervención. Las variables nutricionales siguieron la misma tendencia, aunque solamente una, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados, resultó en un ligero aumento (de aproximadamente un gramo), el cual carecería de significación clínica, dada la mantención de demás variables analizadas, si bien puede considerarse una debilidad de la investigación. Finalmente, la muestra de sujetos dislipidémicos de la investigación de *de Morais* fue significativamente menor a la nuestra (57 individuos), más joven y excluyó a los individuos obesos (IMC > 30 kg/m²).

Como puede apreciarse, las formas de investigación no han sido siempre similares, y la carencia de estudios experimentales en seres humanos con dosis de yerba mate y tiempos de intervención estandarizados ha sido un limitante en este campo de estudio. Sin embargo, es de común acuerdo la reducción en los valores de CT y CLDL, con la consiguiente mejoría en el IA, mientras que el comportamiento de TG y CHDL no ha sido

consistente en todas las investigaciones. De hecho, en nuestro ensayo se apreció una reducción significativa en los valores de TG solamente en el grupo de estudio N°1, mientras que en el grupo N°2, tal vez debido al menor tamaño de muestra o a la mayor dispersión de los valores iniciales, no se observó tal resultado. Además, fueron excluidos aquellos voluntarios dislipidémicos con valores de TG superiores a 400 mg/dl, con el objetivo de no alterar la estimación de la fracción CLDL⁹, por lo cual el verdadero efecto del consumo de mate en las hipertrigliceridemias aún no está aclarado.

Merece una mención aparte el efecto protector de esta bebida sobre la peroxidación de las partículas de CLDL, atribuido a los flavonoides que contiene^{25,32-34} y sobre el estado antioxidante en general³⁵. De esta manera, la protección contra las enfermedades cardiovasculares resulta en un beneficio aún mayor. Futuras investigaciones experimentales en seres humanos deberían aclarar del todo los mecanismos moleculares implicados en dichos efectos, así como las dosis mínimas y su influencia en individuos bajo tratamiento o en otras condiciones patológicas. De esta manera, se podrá avanzar en la inclusión del mate como medida auxiliar no medicamentosa en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

En conclusión, el consumo diario de mate preparado con 50 g o 100 g de yerba mate produce una disminución tiempo dependiente en Colesterol Total y sus fracciones en sujetos dislipidémicos, mejorando su índice aterogénico.

Agradecimientos

El equipo de investigación agradece a los becarios Carla Casagrande y Jessica Mussi por el apoyo otorgado, y al Instituto Nacional de la Yerba Mate (INYM) por la provisión de la yerba mate y los reactivos empleados en el estudio.

Referencias

- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. 1ª Reimpresión corregida. Rosario, Argentina: Corpus Editorial y Distribuidora; 2007.
- Filip R, Lotito SB, Ferraro G, Fraga CG. Antioxidant activity of *Ilex paraguariensis* and related species. *Nutr Res* 2000; 20: 1437-46.
- Ferreira F. Inhibition of the passive diffusion of cholic acid by the *Ilex paraguariensis* St Hil saponins. *Phytotherapy Res* 1997; 11: 79-81.
- Gnoatto SCB, Schenkel EP, Bassani VL. HPLC method to assay total saponins in *Ilex paraguariensis* aqueous extract. *J Braz Chem Soc* 2005; 16: 723-6.
- Dickel ML, Rates SM, Ritter MR. Plants popularly used for losing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 60-71.
- Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: Minireview. *J Ethnopharmacol* 2011; 136 (3): 378-84.
- de Moraes EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BC, de Andrade F, Wazlawik E et al. Consumption of yerba mate (*Ilex*

- paraguariensis) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *J Agric Food Chem* 2009; 57 (18): 8316-24.
- Kang YR, Lee HY, Kim JH, Moon DI, Seo MY, Park SH, et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Lab Anim Res* 2012; 28 (1): 23-9.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18 (6): 499-502.
- Shils M, Olson J, Moshe S, Ross C. Nutrición en Salud y Enfermedad. 9ª ed. México: McGraw - Hill Interamericana Editores; 2002.
- López-Fontana CM, Martínez-González MA, Sanchez-Villegas A, Martínez JA. Comparison between two methods to estimate physical activity in obese women: accelerometry and self-administered questionnaire. *Arch Latinoam Nutr* 2005; 55(3): 257-66.
- Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 51-65.
- Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodríguez JC, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 512-9.
- López Fontana CM, Recalde Rincón GM, Messina Lombino D, Uvilla Recupero AL, Pérez Elizalde RF, López Laur JD. Body mass index and diet affect prostate cancer development. *Actas Urol Esp* 2009; 33 (7): 741-6.
- Messina D, Pérez Elizalde R, Soto C, Uvilla A, López Laur JD, López Fontana C. High intake of lycopene together with low intake of red meat increases the total antioxidant status. *Arch Latinoam Nutr* 2012; 62 (1): 15-22.
- Mahan LK, Escott-Stump S. Nutrición y dietoterapia de Krause. 10ª Edición. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. 2001.
- Allan WC, Volpe JJ. Reduction of cholesterol synthesis by methylxanthines in cultured glial cells. *Pediatr Res* 1979; 13 (10): 1121-4.
- Rodríguez de Sotillo DV, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. *J Nutr Biochem* 2002; 13 (12): 717-26.
- Qureshi AA, Reis JC, Qureshi N, Papiasian CJ, Morrison DC, Schaefer DM. δ -Tocotrienol and quercetin reduce serum levels of nitric oxide and lipid parameters in female chickens. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 39.
- Bok SH, Park SY, Park YB, Lee MK, Jeon SM, Jeong TS, et al. Quercetin dihydrate and gallate supplements lower plasma and hepatic lipids and change activities of hepatic antioxidant enzymes in high cholesterol-fed rats. *Int J Vitam Nutr Res* 2002; 72 (3): 161-9.
- Gnoni GV, Paglialonga G, Siculella L. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells. *Eur J Clin Invest* 2009; (9): 761-8.
- Arçari DP, Bartchewsky W, dos Santos TW, Oliveira KA, Funck A, Pedrazzoli J, et al. Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity* 2009; 17 (12): 2127-33.
- Martins F, Noso TM, Porto VB, Curiel A, Gambero A, Bastos DH, et al. Maté tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice. *Obesity* 2010; 18 (1): 42-7.
- Balzan S, Hernandez A, Reichert CL, Donaduzzi C, Pires VA, Gasparotto A Jr, et al. Lipid-lowering effects of standardized extracts of *Ilex paraguariensis* in high-fat-diet rats. *Fitoterapia* 2013; 86: 115-22.
- Gao H, Long Y, Jiang X, Liu Z, Wang D, Zhao Y, et al. Beneficial effects of Yerba Mate tea (*Ilex paraguariensis*) on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. *Exp Gerontol* 2013; 48 (6): 572-8.
- Bravo L, Mateos R, Sarriá B, Lecumberri E, Ramos S, Goya L. Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of yerba mate

- (*Ilex paraguariensis*) in high-cholesterol fed rats. *Fitoterapia* 2014; 92: 219-29.
27. Lima ND, Franco JG, Peixoto-Silva N, Maia LA, Kaezer A, Felzenszwalb I, et al. *Ilex paraguariensis* (yerba mate) improves endocrine and metabolic disorders in obese rats primed by early weaning. *Eur J Nutr* 2014; 53 (1): 73-82.
 28. Borges MC, Vinolo MA, Nakajima K, de Castro IA, Bastos DH, Borelli P, et al. The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed Wistar rats. *Int J Food Sci Nutr* 2013; 64 (5): 561-9.
 29. Mosimann AL, Wilhelm-Filho D, da Silva EL. Aqueous extract of *Ilex paraguariensis* attenuates the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Biofactors* 2006; 26 (1): 59-70.
 30. Arçari DP, Santos JC, Gambero A, Ribeiro ML. The in vitro and in vivo effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on adipogenesis. *Food Chem* 2013; 141 (2): 809-15.
 31. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BC, de Morais EC, Calvacante Lda S, de Andrade F, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr* 2011; 30 (5): 320-32.
 32. Gugliucci A. Antioxidant effects of *Ilex paraguariensis*: induction of decreased oxidability of human LDL in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 338-44.
 33. Matsumoto RL, Mendonça S, de Oliveira DM, Souza MF, Bastos DH. Effects of maté tea intake on ex vivo LDL peroxidation induced by three different pathways. *Nutrients* 2009; 1 (1): 18-29.
 34. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. The polyphenols, naturally occurring compounds with beneficial effects on cardiovascular disease. *Nutr Hosp* 2012; 27 (1): 76-89.
 35. Matsumoto RL, Bastos DH, Mendonça S, Nunes VS, Bartchewsky W, Ribeiro ML, et al. Effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) ingestion on mRNA expression of antioxidant enzymes, lipid peroxidation, and total antioxidant status in healthy women. *J Agric Food Chem* 2009; 57 (5): 1775-80.



Original/Investigación animal

Dietary intake of AIN-93 standard diet induces fatty liver with altered hepatic fatty acid profile in Wistar rats

Juliana Farias Santos¹, Monique Suruagy Amaral¹, Suzana Lima Oliveira¹, Júnia Porto Barbosa¹, Cyro Rego Cabral-Jr¹, Ingrid Sofia Melo¹, Nassib Bezerra Bueno¹, Johnatan Duarte Freitas², Antônio Goulart Sant'ana³ and Terezinha Rocha Ataíde^{1*}

¹Faculdade de Nutrição/ Universidade Federal de Alagoas, Av. Lourival de Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió-AL, Brasil, CEP 57.072-970. ²Coordenadoria de Química/ Instituto Federal de Alagoas, Rua Mizael Domingues n° 75, Centro, Maceió-AL, Brasil, CEP 57.020-600. ³Instituto de Química e Biotecnologia/ Universidade Federal de Alagoas. Av. Lourival de Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió-AL, Brasil, CEP 57.072-970.

Abstract

Background: There are several standard diets for animals used in scientific research, usually conceived by scientific institutions. The AIN-93 diet is widely used, but there are some reports of fatty liver in Wistar rats fed this diet.

Objective: We aimed to evaluate the hepatic repercussions of the AIN-93 diet intake in Wistar rats.

Methods: Forty newly-weaned 21-day-old male Wistar rats were fed either the AIN-93 diet or a commercial diet for either 1 month or 4 months. Weight gain, serum biochemistry, hepatic histology, and hepatic fatty acid profile were analyzed.

Results: Hepatic steatosis was observed, especially in the group fed the AIN-93 diet. Serum blood glucose, absolute and relative liver weight and hepatic levels of oleic, palmitoleic, stearic, and palmitic fatty acids were related to the observed steatosis, while lipidogram and serum markers of liver function and injury were not.

Conclusion: AIN-93 diet induced acute hepatic steatosis in Wistar rats, which may compromise its use as a standard diet for experimental studies with rodents. The hepatic fatty acid profile was associated with steatosis, with possible implications for disease prognosis.

(Nutr Hosp. 2015;31:2140-2146)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8597

Keywords: *Hepatic steatosis. AIN-93 diet. Wistar rats. Lipids.*

LA INGESTA DE LA DIETA ESTÁNDAR AIN-93 INDUCE ESTEATOSIS HEPÁTICA CON ALTERADO PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS EN RATONES WISTAR

Resumen

Introducción: En la investigación científica, hay varias dietas estándar para los animales, generalmente concebidas por instituciones científicas. La dieta AIN-93 es ampliamente utilizada, pero hay algunos informes de esteatosis hepática en ratones Wistar alimentados con esta dieta.

Objetivo: Evaluar las repercusiones hepáticas de la ingesta de la dieta estándar AIN-93 en ratones Wistar.

Métodos: Cuarenta recién destetados, ratones Wistar machos, con 21 días de edad fueron alimentados con la dieta AIN-93 o una dieta comercial, durante 1 mes o 4 meses. El aumento de peso, la bioquímica sérica, la histología hepática y el perfil de ácidos grasos hepáticos fueron analizados.

Resultados: Se observó esteatosis hepática, especialmente en el grupo alimentado con la dieta AIN-93. Glucosa en suero, peso absoluto y relativo del hígado y los niveles hepáticos de ácidos grasos oleico, palmitoleico, esteárico y palmítico se relacionaron con la esteatosis observada, mientras el lipidograma y los marcadores sanguíneos de la función hepática, no se relacionaron.

Conclusión: La dieta estándar AIN-93 causó esteatosis hepática aguda en ratones Wistar, que puede comprometer su uso como una dieta estándar para los estudios experimentales con roedores. El perfil de ácidos grasos hepáticos se asoció con la esteatosis, con posibles implicaciones para el pronóstico de la enfermedad.

(Nutr Hosp. 2015;31:2140-2146)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8597

Palabras-clave: *Esteatosis hepática. Dieta AIN-93. Ratones Wistar.*

Correspondencia: Juliana Célia de Farias Santos
Avenida Lourival de Melo Mota,
s/ Tabuleiro do Martins, Maceió-AL,
Brasil, CEP 57.072-970.
E.mail: jcfnsnut@hotmail.com

Recibido: 26-XII-14.
Aceptado: 13-I-15.

Abbreviations

g-GT: Gamma-glutamyl-transferase.
AIN: American Institute of Nutrition.
ALP: Alkaline phosphatase.
ALT: Alanine aminotransferase.
AST: Aspartate aminotransferase.
CD: Commercial diet.
FL: Fatty liver.
HDL-c: High-density lipoprotein cholesterol.
LDL-c: Low-density lipoprotein cholesterol.
VLDL-c: Very low-density lipoprotein cholesterol.

Introduction

The use of laboratory animals in biological research is particularly advantageous as it offers the opportunity to control for variables that would be either extremely difficult or impossible to control for in human subjects. Diet is an important example of one of these variables, as it influences the growth and reproductive capacity of animals and diseases processes¹. However, it is common for researchers in the field of biological science to neglect the real impact of diet on the metabolism of laboratory animals².

There are several standard diets for animals used in scientific research, usually conceived by scientific institutions. Between 1977 and 1980, the American Institute of Nutrition (AIN)³, aiming to formulate standard diets for use in animal experimentation, prepared the AIN-76 diet: a purified, open-label diet for rodents. Following this, the AIN published the AIN-76A, which was a slightly modified version of the former⁴. Since then, several issues have been reported in relation to the use of AIN-76A in rodents, including hyperlipidemia and hepatic lesions^{5,6}. Hence, the AIN published a guide to formulating standard diets that cover all nutritional requirements for these animals and reduce the risk of the previously reported problems⁷. As a result, the standard diets AIN-93G (for the growth phase) and AIN-93M (for the adult phase) were proposed.

However, problems including fatty liver (FL) have still been reported in Wistar rats fed the AIN-93 diet⁸⁻¹⁰, suggesting problems in its composition, possibly relating to the proportion of macronutrients and the amount of sulfur-containing aminoacids and choline, a widely recognized lipotropic factor.

Given the known effects of dietary composition on the risk of FL, the previously reported results, and the importance of studies that assess the impact of standard diets in animal experimentation, the objective of this study was to assess the hepatic effects of the AIN-93 diet in Wistar rats.

Methods

This study was approved by the Ethics in Research Committee of the Federal University of Alagoas, num-

ber 009428/2006-62. Experiments were conducted according to international guidelines of animal welfare.

Experimental Design

This study was conducted using a completely randomized, 2 x 2 factorial design, where factor A was 2 different diets (AIN-93 or a commercial diet) and factor B was 2 different exposure times (30 or 120 days), yielding 4 treatments that were administered 10 times each.

Diet and animals

Forty newly weaned, 21-day-old male Wistar rats obtained from the Central Vivarium of the Federal University of Alagoas. Animals were divided into 4 groups (n = 10 each), according to the diet given and exposure time: AIN-93 for 1 month (AIN-93 1m); AIN-93 for 4 months (AIN-93 4m); commercial diet for 1 month (CD 1m); or commercial diet for 4 months (CD 4m). Animals were housed in a room in which temperature (20-24°C) and luminosity (light/dark cycle of 12 hours) were controlled and were given diet and water *ad libitum*. In the first 30 days, animals were housed in individual cages, but thereafter the AIN-93 4m and CD 4m groups were housed in communal cages with a maximum of 4 animals per cage.

Dietary intake and weight gain were recorded weekly for 1 month. Animals in the AIN-93 4m group received the AIN-93G diet during the first 2 months and the AIN-93M diet in the last 2 months. Animals of the AIN-93 1m group, in turn, received only the AIN-93G diet. Parasitological fecal analyses were conducted to assess the hygiene conditions in the vivaria¹¹.

Diet preparation

AIN-93 diets were manufactured at the Faculty of Nutrition of the Federal University of Alagoas, refrigerated for a maximum of fifteen days, and offered to the animals as pellets. All the ingredients were supplied by Rhoster (São Paulo, SP, Brazil), a specialized laboratory rodent nutrition store. The sucrose content of the original AIN-93 diet (10%) was replaced by cornstarch³. The commercial diet (Nuvital Nutrients S.A., Paraná, Brazil) was supplied by the Central Vivarium of the Federal University of Alagoas, and stored as recommended by the manufacturer. Dietary composition is detailed in Table I.

Biochemical analysis

Following the experimental period, animals were fasted overnight, anesthetized, and subjected

Table I
Detailed Dietary composition of AIN-93 G and M

Composition	AIN-93 G	AIN-93 M
Total Energy (Kcal/kg)	3.828	3.719
Protein (%)	17,8	12,8
Carbohydrates (%)	65,8	77,5
Lipids (%)	16,4	9,7
Casein (> 85% protein; g/kg)	200	140
Corn Starch (g/kg)	497,50	565,70
Dextrinized Corn Starch (90-94% tetrassacharides; g/kg)	132	155
Soybean oil (g/kg)	70	40
Microcrystalline cellulose (g/kg)	50	50
Mineral Mix AIN-93 G (g/kg)	35	-
Mineral Mix AIN-93 M (g/kg)	-	35
Vitamin Mix (g/kg)	10	10
L-cystine (g/kg)	3	1,8
L-methionine (g/kg)	1,6	-
Choline Bitartrate (41,1% choline; g/kg)	2,5	2,5
t-butyl-hydroquinone (g/kg)	0,014	0,008

to blood collection from the retro-orbital vascular plexus, with a capillary tube for micro-hematocrit. After clot retraction, blood was centrifuged (3500 *xg*) for 10 minutes and serum was analyzed in an OlympusAU400e Chemistry Analyzer device (Olympus America Inc.), using specific kits. Serum concentrations of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl-transferase (g-GT), glucose, total protein, albumin, triacylglycerols, and total cholesterol and fractions of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-c), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were determined. VLDL-c and LDL-c levels were estimated using the Friedewald formula¹², as total cholesterol levels were <100 mg/dL¹³.

Euthanasia and liver dissection

Following blood collection, the animals, still anesthetized, were euthanized via sectioning of the thoracic aorta. After euthanasia, the abdominal cavity was completely opened and the liver was withdrawn, weighed and the left lobe was sectioned in its higher diameter and stored in formaldehyde (10%) for fixation. The remainder of the liver was weighed and stored in a freezer at -70°C.

Histological analysis of the liver

Following fixation, the liver fragments were transversally sectioned and histological analysis was carried out using the standard hematoxylin-eosin method. Whenever present, macroscopic alterations were considered in the histological analysis. FL grades were classified into 6 levels: 0, 1, 2, 3, 4, and 5, according to Ataide et al.⁹ (Figure 1), by a blinded and trained pathologist.

Determination of liver fatty acid profiles

We extracted total lipids from the diets and livers and performed fatty acid (FA) methylation according to the method described by Folch et al.¹⁴, with slight modifications. In brief, a solvent mixture of chloroform/methanol (2:1) and tert-butylhydroquinone (0.005%) as an antioxidant were added to the homogenate of the livers and of the diet. After vigorous agitation, the chloroformic phase, containing the lipidic phase, was filtered in anhydrous sodium sulfate and dried in a rotating evaporator to obtain the dried lipid extract. This was then diluted in hexane and subjected to methylation with BF₃ in methanol (14%); the reaction mixture was kept under agitation in a rotating agitator, at an ambient temperature, for 30 hours. Following this, water was added, and the hexane fraction containing the methyl esters were then dried in a rotating evaporator; 1 mL of hexane was added per 100 mg of methyl esters.

The FA methyl esters were analyzed using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) using

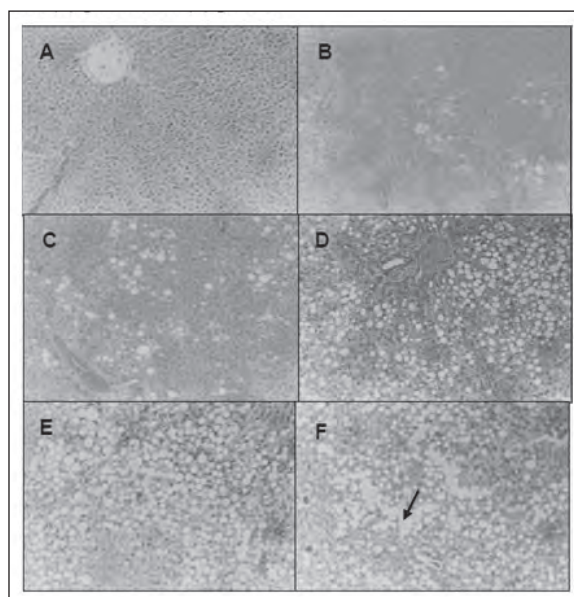


Fig. 1.—Histological assessment of hepatic steatosis in liver sections with Hematoxylin-Eosin (A) absence of steatosis; (B) grade 1; (C) grade 2; (D) grade 3; (E) grade 4 and (F) grade 5.

a Shimadzu chromatograph (GC-17A), a SPB-5 column (30m × 0.25mm × 0.25µm), and at temperatures of 250°C and 310°C of the injector and interface, respectively, with helium as the carrier gas (1 mL/min, 50 kPa). Samples (1µL) were injected using the split control mode, with a ratio of 30:1. MS was performed using the Shimadzu equipment (GCMS-QP5050A) at 70 eV. GCMS LabSolutions v1.01 software was used to read chromatograms. The percentage of the chromatographic peak area was used for FA quantification.

Statistical Analyses

Data are presented as means and standard deviation or as absolute and relative frequency. Parametric assumptions of normality (Lilliefors' test) and homoscedasticity (Levene's test) were tested. When these assumptions were met, ANOVA was performed using Tukey's-HSD *post hoc* test; when this was not the case; the Kruskal-Wallis test was performed with Dunn's *post hoc* test, to compare continuous variables between treatments. The frequency of FL was tested using Fisher exact test. FL grades were tested using the Kruskal-Wallis and Dunn's *post hoc* test.

Additionally, according to the normality of the variables, either Pearson or Spearman's correlation were used for the FAs that are known to show some effect on FL¹⁵⁻¹⁸, FL grades, absolute liver weight (ALW), relative liver weight (RLW), glucose, total proteins, ALT, AST, ALP, and γ-GT; as well as correlation between the serum lipids and the FAs that might influence it¹⁹. P-values of <0.05 were considered to be significant.

Results

An important histological finding, mainly in animals fed the AIN-93 diet, was the presence of FL, which occurred in 9 of 10 animals in group AIN-93 1m and in all 10 animals in group AIN-93 4m, whereas only 2

animals in group CD 4m showed this finding. None of the animals in group CD 1m showed FL.

A significant positive association between the AIN-93 diet and the frequency of FL cases ($\chi^2 = 27.022$; $P < 0.001$) was observed. The Pearson correlation coefficients showed that animals fed the AIN-93 diet tended to have a higher grade of FL than those fed the commercial diet ($r = -0.753$; $p < 0.001$). Additionally, significant differences were observed between the mean FL grades of the 4 experimental groups (Table II), with animals in the AIN-93 groups showing higher values than the others ($P < 0.001$). Animals in the AIN-93 1m group comprised 75% of the cases of FL grades 4 and 5, whereas the AIN-93 4m group comprised 25% of these FL grades. None of the animals that were fed the commercial diet had FL grades of 4 or 5. When we only considered time of exposure to the diets (1 month or 4 months) as a factor in the statistical analysis, regardless of diet type, no significant differences or correlations were observed for presence or grades of FL.

In terms of final bodyweight, older animals were heavier than younger animals regardless of diet type, as expected ($P < 0.001$; Table II). Mean absolute liver weight of the animals in the AIN-93 1m group was lower than that of the AIN-93 4m group ($P < 0.05$), but similar to the CD 4m group, and higher than the CD 1m group ($P < 0.01$). In turn, relative liver weight did not differ between animals exposed to diets for the same period of time. Mean relative liver weight in the AIN-93 1m group was higher than that of the AIN-93 4m group ($P < 0.01$) and the CD 4m group ($P < 0.01$). The CD 4m group had a lower relative liver weight compared to the CD 1m group ($P < 0.05$) (Table II).

Serum biochemical markers and mean hepatic FA values for all animals are shown in Table III and 4. Significant differences were found for glucose, total proteins, albumin, and ALT levels. Significant positive correlations were found between palmitic, oleic, and palmitoleic acid concentrations and FL grade ($r = 0.5$, $r = 0.76$ and $r = 0.62$, respectively; $P < 0.01$ for all). Additionally, oleic acid was positively and significant-

Table II
Frequency of fatty liver (FL), fatty liver grades, final body weight (FBW), absolute liver weight (ALW) and relative liver weight (RLW) of the animals. Values expressed as means and standard deviation

Variable	Groups			
	AIN-93 1m (n=10)	AIN-93 4m (n=10)	CD 1m (n=10)	CD 4m (n=10)
FL (%)	90.00 ^{c,d}	100.00 ^{c,d}	0.00 ^{a,b}	20.00 ^{a,b}
FL grades	2.60 ^{c,d}	2.10 ^{c,d}	0.00 ^{a,b}	0.20 ^{a,b}
Final body weight (g)	152.94±10.35 ^{b,d}	285.42±12.68 ^{a,c}	132.77±17.92 ^{b,d}	261.3±8.96 ^{a,c}
Absolute liver weight (g)	6.55±1.48 ^{b,c}	8.07±1.28 ^{a,c}	4.19±1.08 ^{a,b,d}	6.98±0.52 ^c
Relative liver weight	0.048±0.002 ^{b,c}	0.030±0.002 ^a	0.039±0.003 ^d	0.026±0.002 ^{a,c}

aDiffers from the AIN-93 1m group; bDiffers from the AIN-93 4m group; cDiffers from the CD1m group; dDiffers from the CD4m group.

Table III

*Serum biochemical markers of the animals.
Variables were subjected to ANOVA and Tukey-HSD test. Values expressed as means and standard deviation*

Biochemical variables	Groups			
	AIN-93 1m (n=10)	AIN-93 4m (n=10)	CD 1m (n=10)	CD 4m (n=10)
Glucose (mg/dL)	112.33 ± 21.56b,d	48.0 ± 26.41a	82.00 ± 37.34	68.75 ± 18.67a
Triglycerides (mg/dL)	153.67 ± 20.32	109.5 ± 24.88	163.0 ± 35.19	111.25 ± 17.60
Total cholesterol (mg/dL)	85.33 ± 7.01	49.00 ± 8.58	75.00 ± 12.13	57.75 ± 6.07
LDL-c (mg/dL)	21.93 ± 4.88	7.4 ± 5.98	23.4 ± 8.46	11.5 ± 4.23
HDL-c (mg/dL)	32.67 ± 2.44	24.5 ± 2.99	19.0 ± 4.23	24.0 ± 2.11
LDL-c/HDL-c	0.67 ± 0.16	0.32 ± 0.2	1.23 ± 0.28	0.47 ± 0.14
VLDL-c (mg/dL)	30.73 ± 4.06	21.90 ± 4.98	32.6 ± 7.04	22.25 ± 3.52
Total proteins (g/dL)	5.67 ± 0.15b	6.55 ± 0.19a,c	5.2 ± 0.26b,d	6.22 ± 0.13c
Albumin (g/dL)	1.33 ± 0.07b	1.75 ± 0.09a,c	1.20 ± 0.12b,d	1.50 ± 0.06c
ALT (U/L)	40.67 ± 5.77d	62.50 ± 7.07	51.0 ± 10.0	86.75 ± 5.0a
AST (U/L)	203.33 ± 34.76	245.5 ± 42.57	250.0 ± 60.21	291.25 ± 30.1
AST/ALT	5.11 ± 0.6	3.89 ± 0.73	4.90 ± 1.03	3.45 ± 0.52
ALP (U/L)	462.67 ± 70.5	169.5 ± 86.34	207.0 ± 122.1	144.5 ± 61.05
γ-GT (U/L)	2.00 ± 0.26	1.50 ± 0.32	2.00 ± 0.46	1.25 ± 0.23

aDiffers from the AIN-93 1m group; bDiffers from the AIN-93 4m group; cDiffers from the CD1m group; dDiffers from the CD4m group.

Table IV

Mean percentage of hepatic fatty acids of the animals. Variables were subjected to ANOVA and Tukey-HSD test

Fatty acids	Groups			
	AIN-93 1m (n=10)	AIN-93 4m (n=10)	CD 1m (n=10)	CD 4m (n=10)
Miristic (%)	0.57 ± 0.18	0.55 ± 0.16	0.38 ± 0.12	0.34 ± 0.24
Palmitic (%)	35.20 ± 6.99	31.56 ± 7.73	26.22 ± 5.24	31.86 ± 9.34
Stearic (%)	10.26 ± 3.12c,d	11.05 ± 2.77c,d	22.61 ± 5.77a,b,d	17.17 ± 4.56a,b,c
Palmitoleic (%)	2.62 ± 1.66	3.037 ± 1.54	1.65 ± 0.98	1.61 ± 1.05
Oleic (%)	28.19 ± 3.18c,d	27.14 ± 4.53c,d	17.58 ± 4.48a,b	18.81 ± 3.46a,b
Linoleic (%)	18.742 ± 7.274	19.332 ± 6.10	15.23 ± 4.347	18.12 ± 4.43
γ-Linoleic (%)	0.154 ± 0.042	0.239 ± 0.10	0.17 ± 0.02	0.14 ± 0.02

aDiffers from the AIN-93 1m group; bDiffers from the AIN-93 4m group; cDiffers from the CD1m group; dDiffers from the CD4m group.

ly correlated with ALW ($r = 0.41$; $P < 0.05$). Finally, stearic acid concentration was significantly negatively correlated with FL grade ($r = -0.73$; $P < 0.01$) and ALW ($r = -0.57$; $P < 0.01$).

Discussion

Our results indicate that the AIN-93 pellet diet induced FL in Wistar rats, regardless of the length of time over which the animals were exposed to it. Silva

et al.⁸, who present similar findings, suggest that there are some issues with the composition of the AIN-93 diet, including the proportion of macronutrients and the amount of sulfur-containing aminoacids and lipotropic agents, which might contribute to the development of FL.

Medinsky et al.⁶, investigating the adequacy of the AIN-76A diet for Fischer-344 rats, also reported the occurrence of FL. They assigned this finding to the high amounts of dietary sucrose. Nevertheless, the AIN-93 M and G diets used in our study were pre-

pared by substituting the recommend 10% sucrose for cornstarch; hence, the only sucrose present in the diets was that found in the vitamin mix. Despite this substitution, the animals given the AIN-93 diets showed FL, which may be attributable to other factors other than sucrose.

Samuel et al.²⁰ found that hepatic TAG levels tripled in rats that were fed a high-fat diet for 3 days. Gauthier et al.²¹ suggested that the rat liver acts as a systemic buffer, increasing its fat content in a high-fat dietary situation. However, none of the diets used in the present study had a high fat content, so this factor might not explain the development of FL.

Dietary fiber, especially its soluble fraction present in the constituents of the commercial diet, may slow the digestion and absorption of carbohydrates. This may prevent abrupt increases in blood glucose and insulin, both of which are factors associated with FL pathogenesis^{22,23}. In a previous study, rats fed an AIN diet rich in cellulose showed higher hepatic cholesterol content compared with rats fed an AIN diet containing a mix of fibers²⁴. In our study, the commercial diet, which is composed of a mix of fibers, may have protected the animals in the CD groups compared with those in the AIN groups, for which the sole source of fiber was microcrystalline cellulose.

The thermal processing process used to make the pellets may have led to the formation of toxic compounds, a decrease in the bioavailability of nutrients, and the destruction of some dietary compounds^{25,26}. In this context, we hypothesize that the formation of advanced glycation end-products and the possible reduction in the dietary thiamine content are both associated with hepatocyte cytotoxicity and progression of the FL^{27,28}. This is partly because AIN-93 uses ingredients that are more susceptible to these kinds of modification. It is also noteworthy that, beyond the dietary advanced glycation end-products oversupply due to the provision of pellets, the accumulation of hepatic triglycerides may also lead to the formation of endogenous AGE, by forming intermediates of the lipidic peroxidation process that share common pathways with AGE production. Excessive levels of hepatic AGE can cause damage to cellular proteins and lipids, induce oxidative stress, and stimulate specific receptors related to hepatocellular lesions, inflammation, and fibrosis²⁹.

Regarding fatty acid composition, palmitic acid positively correlated with FL grade, as expected, although no significant differences were observed between groups. This FA promotes hepatic TAG accumulation and induces pro-inflammatory cytokines and lipoapoptosis^{18,30,31}. The groups fed the AIN-93 diet had lower levels of hepatic stearic acid compared to the groups fed the commercial diet. This suggests that, in those groups, this FA might be preferentially metabolized by the stearoyl-CoA desaturase complex (SCD), yielding oleic acid³². This enzyme is activated by the sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) transcription factor, which is strongly related to stea-

togenesis³³. Thus, the significantly lower stearic acid levels and higher oleic acid levels in the AIN-93-fed groups, as well as the significant negative correlation coefficient between stearic acid values and FL grade, could suggest high SCD activity³⁴, a key enzyme to the development of FL that was not investigated here.

Additionally, *in vitro* exposure to oleic FA has been linked to increased expression of lipogenic transcription factors and a decreased expression of those factors related to FA oxidation^{16,35}. Furthermore, it also increases the expression of adipose differentiation-related protein, which is known to be associated with the formation of lipid droplets and the accumulation of TAG³⁶. Therefore, the significantly higher levels of oleic acid found in groups fed the AIN-93 diet and the significant positive correlation between this FA and FL grade and ALW can be explained.

Similar to other studies³⁷, we found that palmitoleic acid levels were significantly positively correlated with FL grade. This is in accordance with *in vitro* studies that have shown that this FA may enhance FL induced by palmitic acid. *In vivo* studies have also shown that this FA has a cytoprotector effect¹⁷.

Our study has several limitations. First, we did not deeply investigated mechanisms related to FL induction, as insulin resistance, nevertheless, the main objective of our study was to assess if the frequency of FL differed between groups. Second, we are aware that there are quantitative methods to assess FL that are more sensible than the one used here. However, we used a semi-quantitative approach with a trained pathologist completely blinded to the experimental design, which raises the reliability of our data. Third, we did not tested the composition of the commercial diet, but rather used the information contained in the label. Nevertheless, these diets are widely used in experimental studies and reports of inadequacy are scarce.

In summary, we conclude that despite the modifications proposed to the AIN-76A diet, cases of FL still occur in rodents, suggesting that the current version (AIN-93) of the diet might not be the most suitable dietary formulation for *Wistar* rats. The mechanisms that led to FL in this case remain unknown. Diet composition, including fatty acid profile, must be considered and special attention should be given to the concentrations of stearic and oleic FAs. Upcoming studies should assess the hepatic effects of AIN-93 diet in others rodents species.

References

1. Rao GN, Morris RW, Seely JC. Beneficial effects of NTP-2000 diet on growth, survival, and kidney and heart diseases of Fischer 344 rats in chronic studies. *Toxicol Sci* 2001;63(2):245-55.
2. Wang ZQ, Zuberi AR, Zhang XH, Macgowan J, Oin J, Ye X, Son L, Wu Q, Lian K, Cefalu WT. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*. 2007; 56(12):1635-42.

3. American Institute of Nutrition. Report of the American Institute of Nutrition ad hoc committee on standards for nutritional studies. *J Nutr*. 1977;107(7):1340-8.
4. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*. 1993;123:1939-1951.
5. Reeves PG. Components of the AIN-93 Diets as Improvements in the AIN-76 A Diet. *J Nutr* 1997;127(5):838-41.
6. Medinsky MA, Popp JA, Hamm TE, Dent JG. Development of hepatic lesions in male Fischer-344 rats fed AIN-76A purified diet. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1982;62(1):111-20.
7. McDonald RB. Some considerations for the development of diets for mature rodents used in long-term investigations. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):847S-850S.
8. Silva MAF, Ataíde TR, Oliveira SL, Sant'Ana AEG, Cabral Jr. CR, Balwani MCLV Efeito hepatoprotetor do consumo crônico de dieptanofina e trieptanofina contra a esteatose em ratos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(7):1145-55.
9. Ataíde TR, Oliveira SL, Silva FM, Vitorino Filha LGC, Tavares MCN, Sant'Ana AEG. Toxicological analyses of the chronic consumption of diheptanoin and triheptanoin in rats. *Int J Food Sci & Tech* 2009;44:484-92.
10. Lucena ALM, Oliveira SL, Ataíde TR, Ximenes-da-Silva A, Cabral-Jr, CR, Rabello-Oliveira MA, Souza TMP, Mendonça CR, Lima, CMF, Balwani, MCL. High-fat diet based on triheptanoin has no adverse metabolic effects in rats. *Eur J Lipid Sci Technol* 2010;112:166-172.
11. Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. Sedimentation Concentration Method in Schistosomiasis mansoni. *J Publ Health & Trop Med* 1934; 9:283-98.
12. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-02.
13. Sanchez-Muniz FJ, Bastida S. Do not use the Friedewald formula to calculate LDL-cholesterol in hypercholesterolaemic rats. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2008;110(4):295-301.
14. Folch J, Lees M, Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957;226:497-509.
15. Barreyro FJ, Kobayashi S, Bronk SF, Werneburg NW, Malhi H, Gores GJ. Transcriptional Regulation of Bim by FoxO3A Mediates Hepatocyte Lipoapoptosis. *J Biol Chem*. 2007;282(37):27141-54.
16. Ricchi M, Odoardi MR, Carulli L, Anzivino C, Ballestri S, Pinetti A, Fantoni LI, Marra F, Bertolotti M, Banni S, Lonardo A, Carulli N, Loria P. Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:830-840.
17. Akazawa Y, Cazanave S, Mott JL, Elmi N, Bronk SF, Kohno S, Charlton MR, Gores GJ. Palmitoleate attenuates palmitate-induced bim and PUMA upregulation and hepatocyte lipoapoptosis. *J Hepatol*. 2010; 52(4):586-593.
18. Caviglia JM, Gayet C, Ota T, Hernandez-Ono A, Conlon DM, Jiang H, Fisher EA, Ginsberg HN. Different fatty acids inhibit apolipoprotein B100 secretion by different pathways: Unique roles for endoplasmic reticulum stress, ceramide, and autophagy. *J Lipid Res*. 2011;52(9):1636-51.
19. Idris C, Sundram K. Effect of dietary cholesterol, trans and saturated fatty acids on serum lipoproteins in non-human primates. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002;11:408-15.
20. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D. Mechanism of Hepatic Insulin Resistance in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Biol Chem* 2004; 279(31):32345-53.
21. Gauthier MS, Favier R, Lavoie JM. Time course of the development of non-alcoholic hepatic steatosis in response to high-fat diet-induced obesity in rats. *Br J Nutr* 2006;95(2):273-81.
22. Leclercq IA, Morais AS, Schroyen B, Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J Hepatol* 2007;47(1):142-56.
23. Wang ZQ, Zuberi AR, Zhang XH, Macgowan J, Oin J, Ye X. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 2007;56(12):1635-42.
24. Kritchevsky S, Tepper SA. Influence of a fiber mixture on serum and liver lipids and on fecal fat excretion in rats. *Nutr Res* 2005;25(5):485-9.
25. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):497-516.
26. Boermans HJ, Leung M.C. Mycotoxins and the pet food industry: toxicological evidence and risk assessment. *Int J Food Microb*, 119:95-102, 2007.
27. Potera C. Diet & nutrition: acrylamide study suggests breast cancer link. *Environ Health Perspect*. 2008 Apr;116(4):A158.
28. Twaddle NC, Churchwell MI, McDaniel P, Doerge DR. Autoclave sterilization produces acrylamide in rodent diets: implications for toxicity testing. *J Agric Food Chem*. 2004;52(13):4344-9.
29. Santos JCF, Valentim IB, Araújo ORP, Ataíde TR, Goulart MOF. Development of Nonalcoholic Hepatopathy: Contributions of Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products. *Int. J. Mol. Sci*. 2013, 14, 19846-19866.
30. Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, Gobejishvili L, Hill D, Cave M. Palmitic Acid Induces Production of Proinflammatory Cytokine Interleukin-8 from Hepatocytes. *Hepatology*. 2007;46:823-830.
31. Lee MW, Chanda D, Yang J, Oh H, Kim SS, Yoon YS. Regulation of Hepatic Gluconeogenesis by an ER-Bound Transcription Factor, CREBH. *Cell Metabolism*. 2010;11:331-339.
32. Miyazaki, M, Kim HJ, Man WC, Ntambi JM. Oleoyl-CoA is the major *de novo* product of stearoyl-CoA desaturase 1 gene isoform and substrate for the biosynthesis of the harderian gland 1-alkyl-2,3-diacylglycerol. *J Biol Chem*. 2001;276(42):39455-61.
33. Edwards PA, Tabor D, Kast HR, Venkateswaran A. Regulation of gene expression by SREBP and SCAP. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1529(1-3):103-13.
34. Arendt BM, Mohammed SS, Aghdassi E, Prayitno NR, Ma DWL, Nguyen A. Hepatic Fatty Acid Composition Differs between Chronic Hepatitis C Patients with and without Steatosis. *J Nutr*. 2009;139:691-695.
35. Cui W, Chen SL, Hu K. Quantification and mechanisms of oleic acid-induced steatosis in HepG2 cells. *Am J Transl Res*. 2010;2(1):95-104.
36. Fan B, Ikuyama S, Gu J, Wei P, Oyama J, Inoguchi T. Oleic acid-induced ADRP expression requires both AP-1 and PPAR response elements, and is reduced by Pycnogenol through mRNA degradation in NMuLi liver cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E112-E123.
37. Bueno NB, Silva MAF, Melo ISV, Ataíde TR, Oliveira SL, Sant'Ana AEG. Perfil em ácidos graxos hepáticos de ratos com esteatose induzida pela dieta AIN-93 atenuada pela substituição parcial do óleo de soja por dieptanofin. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(6):584-87.



Original/Investigación animal

Impact of a high-fat diet containing canola or soybean oil on body development and bone; parameters in adult male rats

Carlos Alberto Soares da Costa^{1,2}, Aline de Sousa dos Santos¹, Aluana Santana Carlos¹, Gabrielle de Paula Lopes Gonzalez¹, Rejane Pontes Gaspar Reis¹, Cynthia Carneiro¹, Sanderson Soares Alves¹, Karine Pereira Albuquerque¹, Paula Cristina Alves da Silva², Danielle Cavalcante Ribeiro², Gilson Teles Boaventura², Egberto Gaspar de Moura¹ and Celly Cristina Alves do Nascimento-Saba¹

¹Physiological Sciences, Institute of Biology Roberto Alcantara Gomes, State University of Rio de Janeiro, 20551-030, 5th floor, Rio de Janeiro-RJ, Brazil; ²Experimental Nutrition Laboratory, Department of Nutrition and Dietetics, College of Nutrition, Fluminense Federal University, 24020-140, 5th floor, Niterói-RJ, Brazil.

Abstract

Introduction: The role of the fatty acid in the prevention or progression of chronic diseases has generated significant interest on the part of researchers. Thus, our objective was to evaluate the long-term effects of high-fat diet containing soybean or canola oil on body development and bone parameters of male rats.

Methods: After weaning, rats were grouped and fed either a control diet (7S) or a high-fat diet containing soybean (19S) or canola oil (19C). Femur and lumbar vertebra (LV4) structure were determined at 180 days by dual-energy X-ray absorptiometry and computed tomography.

Results: The groups showed similar food intake, body mass and length development. The bone parameters of the 19C were similar to the control group, while the 19S showed lower bone parameters when compared to the other groups.

Conclusions: The high-fat diet containing soybean oil was unfavorable to bone structure, while the canola oil contributed bone health during the adult stage of life.

(Nutr Hosp. 2015;31:2147-2153)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8231

Keywords: *Canola oil. Bone. Rat. Dual-energy X-ray absorptiometry. Computed tomography.*

IMPACTO DE UNA DIETA ALTA EN GRASA QUE CONTIENE ACEITE DE CANOLA O ACEITE DE SOJA EN EL DESARROLLO DEL CUERPO Y LOS HUESOS; PARÁMETROS EN RATAS MACHO ADULTAS

Resumen

Introducción: El papel del ácido graso en la prevención o la progresión de las enfermedades crónicas ha generado un interés significativo por parte de los investigadores. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar los efectos a largo plazo de la dieta alta en grasas que contienen soja o aceite de canola en los parámetros de desarrollo del cuerpo y los huesos de ratas macho.

Métodos: Después del destete, las ratas se agruparon y se alimentaron con una dieta control (7S) o una dieta alta en grasa que contiene soja (19S) o aceite de canola (19C). Fémur y vértebras lumbares (LV4) estructura se determinaron a los 180 días por absorciometría dual de rayos X y tomografía computarizada.

Resultados: Los grupos mostraron similares ingesta de alimentos, la masa corporal y el desarrollo de longitud. Los parámetros óseos de la 19C fueron similares al grupo control, mientras que los 19S mostró parámetros óseos inferiores en comparación con los otros grupos.

Conclusiones: La dieta alta en grasas que contiene aceite de soja fue desfavorable a la estructura ósea, mientras que el aceite de canola contribuyó salud de los huesos en la etapa adulta de la vida.

(Nutr Hosp. 2015;31:2147-2153)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8231

Palabras clave: *El aceite de canola. Hueso. Rata. Densitometría ósea. La tomografía computarizada.*

Correspondence: Celly Cristina Alves do Nascimento-Saba. Physiological Sciences, Institute of Biology Roberto Alcantara Gomes, State University of Rio de Janeiro, 20551-030, 5th floor, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. E-mail: cellysaba@gmail.com

Recibido: 14-X-14.
Aceptado: 11-II-15.

Introduction

Obesity is a multifactorial disorder that can be associated to environmental factors, especially diet. Individuals fed a diet containing a high proportion of fat as calories tend to a positive fat balance and consequently to adipose mass accumulation¹. The type of fatty acids plays a far pivotal role more effects in health and disease than the absolute amount². Dietary recommendations often advise to reduce saturated fatty acids (SFA) intake and maintain or increase the intake of polyunsaturated fatty acids (PUFA), such as linoleic (LA) and alpha linolenic fatty acid (ALA)³. Although the effect of fat diet in obesity has been studied, the role of fats on bone physiology has emerged as an interesting area of research⁴.

The identification of mechanisms linking skeletal and metabolic homeostasis, suggest that obesity and osteoporosis may be related disorders⁵. In this context, the ALA has received attention for its favorable role in regulation of bone metabolism. The LA was associated with lower bone density. Thus, the fatty acids affect bone cells affecting bone formation, resorption and bone density⁶.

Canola oil, when compared to soybean oil, contains a very low level of SFA (7% vs. 15%) and LA (21% vs. 54%), and slightly higher levels of ALA (11% vs. 8%). This oil represents less than 4% of fat intake in

Brazilian populations, while soybean oil is the main energy source^{7,8}. High-fat diets, over long-term feeding regimes can affect the bone structure and bone health⁹. However, there are insufficient data regarding the bone structure after the intake of canola oil during the adult stage of life. The aim of this study was to evaluate the body development and bone structure of male rats fed a high-fat diet containing canola oil (vs. soybean oil), after weaning up to 180 days-old.

Materials and methods

The protocol of the use and handling of the experimental animals was approved by the Ethical Committee of the Biology Institute of the State University of Rio de Janeiro, based on the principles adopted and promulgated by Brazilian Law concerning the rearing and use of animals in teaching and research activities in Brazil¹⁰.

Wistar rats were kept in a room under a controlled temperature ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) and an artificial dark-light cycle (lights on from 07:00 to 19:00 hours). Virgin female rats (three months old), after mating, was placed in an individual cage with free access to water and food.

Within 24h of birth, excess pups were removed, such that only six male pups were kept per dam. This procedure has been shown to maximize lactation per-

Table I
Composition of experimental diets

<i>Ingredient (g/100g)</i>	<i>7S</i>	<i>19S</i>	<i>19C</i>
Casein	20	20	20
Cornstarch	52-95	40-63	40-63
Sucrose	10	10	10
Soybean oil	7	19-32	---
Canola oil	---	---	19-32
Fiber	5	5	5
AIN-93G Mineral Mix	3-5	3-5	3-5
AIN-93 Vitamin Mix	1	1	1
L-Cystine	0-3	0-3	0-3
Choline Bitartrate	0-25	0-25	0-25
Energy			
Kcal/g	4-7	5-8	5-8
Protein (% of energy)	17	14	14
Carbohydrate (% of energy)	65	45	45
Fat (% of energy)	17	39	39

Formulated to meet the American Institute of Nutrition AIN-93G recommendations for rodent diets. 7S, control group fed a diet containing 7 ml/ 100 g soybean oil; 19S and 19C, the experimental groups fed diets containing 19 ml/ 100 g soybean or canola oil, respectively. Casein; Mineral and Vitamin Mix; L-Cystine; Choline Bitartrate: Agroquímica®; Cornstarch: Cargill®; Fiber: Natural Pharma®; Soybean and Canola oil: Proquímios®; Commercial Sucrose: União®.

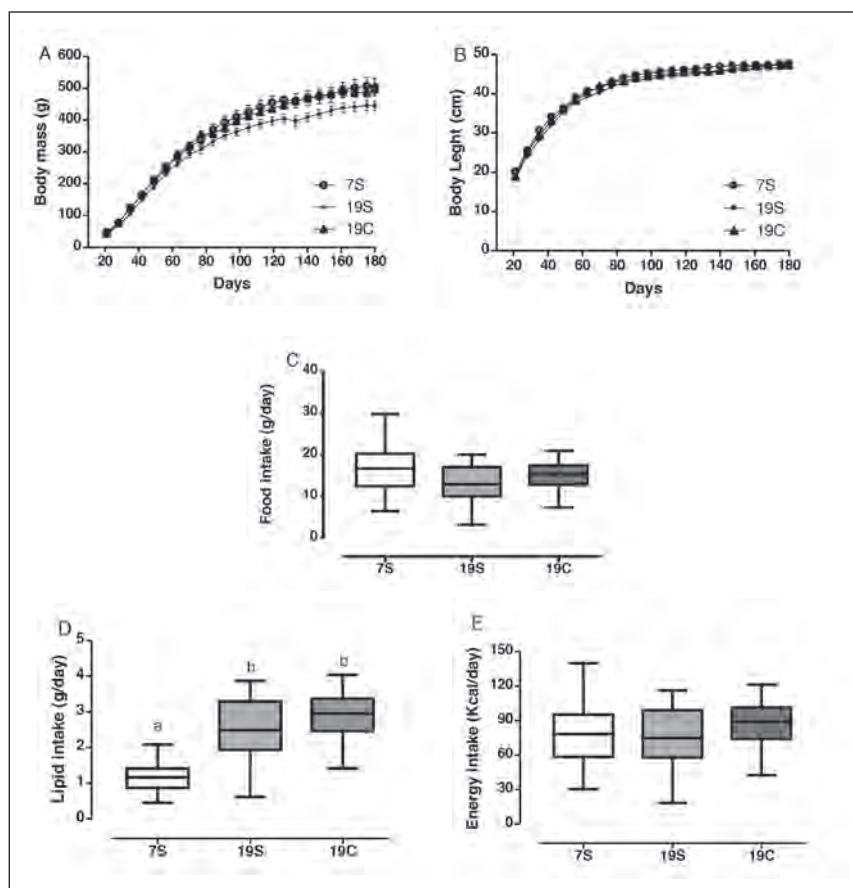


Fig. 1.—Body mass (a), length (b), food intake (c), lipid intake (d) and energy intake (e) postweaning until 180 days. Control group, fed with diet containing 7 ml of soybean oil (7S, n=10) and experimental diets, containing 19 ml of soybean (19S, n=10) or canola oil (19C, n=10). ^{a,b}Values with different superscripts are significantly ($p < 0.0001$) different (A and B, two-way ANOVA. C, D and E, one-way ANOVA).

Table II
Body composition analyzed by DXA and intra-abdominal fat mass at 180 days

	7S		19S		19C	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Total lean mass (g)	283.10	7.22	275.40	5.41	281.00	10.76
Total fat mass (g)	176.20	19.02	153.10	10.20	180.00	9.92
Trunk lean mass (g)	189.80	9.35	200.70	9.31	187.30	10.45
Trunk fat mass (g)	120.00	11.32	115.60	8.09	121.60	8.93
Body BMD (g/cm ²)	0.157 ^a	0.001	0.150 ^{a,b}	0.002	0.162 ^{a,c}	0.003
Body BMC (g)	12.88 ^a	0.51	10.75 ^b	0.39	13.85 ^a	0.58
Body bone area (cm ²)	81.67 ^a	2.47	72.25 ^b	2.49	85.25 ^a	2.17
Retroperitoneal fat mass (g)	16.07 ^a	2.87	7.65 ^b	0.75	14.72 ^a	1.81
Mesenteric fat mass (g)	6.51 ^a	0.79	3.85 ^b	0.54	7.23 ^a	1.01
Epididymal fat mass (g)	8.79 ^a	0.98	5.36 ^b	0.67	8.62 ^a	0.93
Intra-abdominal fat mass (g)	30.05 ^a	4.45	17.16 ^b	1.63	28.35 ^a	2.90

Post-weaning groups fed with control diet, containing 7 ml of soybean oil (7S, n=10) or experimental diets, containing 19 ml of soybean (19S, n=10) or canola oil (19C, n=10), until 180 days a,b,c Mean values within a row dissimilar superscripts letters were significantly different (one-way ANOVA; $P < 0.05$)

formance. During the 21 days of lactation, the rat dams were continued on an *ad libitum* diet of standard laboratory food (Nuvilab®, Paraná, Brazil).

Male Wistar rats were randomly chosen on postnatal day 21, to receive either a control diet containing 7 ml of soybean oil (7S group; n=10) or a high-fat diet containing either 19 ml of soybean (19S group; n=10) or canola oil (19C group; n=10). The diets were manufactured once a week and stored as pellets at 4°C in agreement with American Institute of Nutrition (AIN-93G) recommendations (Table I)¹¹. All groups had free access to diet and water during the course of experimental period. Body mass (g), length (cm, measured as the distance from tip of the nose to the tip of the tail) and food (g/day), lipid (g/day) and energy intake (Kcal/day) were evaluated weekly.

The 180-days-old rats, after 8 h of fasting, were anesthetized with Avertin® (*Tribromoethanol*, 300 mg/Kg) and subjected to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), using a Lunar DXA 200368 GE instrument (Lunar, Wisconsin, USA) with specific software (encore 2008, Version 12.20 GE Healthcare). Total and trunk lean and fat mass, and bone analysis (bone mineral density- BMD; bone mineral content - BMC; and bone area) were measured for each rat.

Blood was collected by cardiac puncture after DXA procedures. Samples were centrifuged, and serum was stored at -20°C for posterior analyze of calcium and phosphorus by colorimetric method (Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brazil). Insulin (kit Linco Research, Inc., St Charles, MO, USA), leptin and osteocalcin were analyzed (kit Millipore, Billerica, MA, USA, respectively) by RIA.

The intra-abdominal fat depots were dissected and weighed (g).

Right femur and lumbar vertebra (LV4) were collected and cleaned of soft tissue and preserved in saline solution (0.9% of NaCl) until analyzed. Bone dimension: the distance between epiphysis and the medial point width of the diaphysis were measured using calipers with a readability of 0.01mm. Femur

and LV4 were weighed (g). BMD and BMC in femur and LV4 were determined by DXA. After DXA, bones were analyzed by a single-scan computed tomography (CT Helicoidally model HISPEED, GE®). The images of femur and LV4 were obtained through axial cuts of thickness of 1 mm. The radiodensity (expressed as Hounsfield units, HU) of proximal epiphysis, distal epiphysis and lumbar vertebra were measured with a computerized analyzes software system (eFilm Lite, 2.0, 2003, Milwaukee, USA), by measurement Tool-Ellipse¹². The regions of interest were the femoral head, distal epiphyseal plate and vertebral body.

Statistical analyses were performed using the GraphPad Prism statistical package (version 5.0, 2007, San Diego, CA, USA). Body mass and length were analyzed using two-way ANOVA, followed by *post hoc* Bonferroni post-test. The remaining results were analyzed using one-way ANOVA followed by *post hoc* Newman-Keuls tests. All results are expressed as means ± SEM with significance level of 0.05.

Results

The groups showed similar body mass, length, food and energy intake. The fat intake was increased ($P<0.0001$) in the 19S and 19C (Figure 1).

In regard to body composition, the groups showed similar total, trunk lean and fat mass. The 19S showed lower body BMD ($P<0.05$, -7% vs. 19C), body BMC ($P<0.05$, -16% vs. 7S and -22% vs. 19C) and body bone area ($P<0.05$, -11% vs. 7S and -15% vs. 19C). The group 19S showed lower ($P<0.05$) retroperitoneal, mesenteric and epididymal fat mass compared to the 7S and 19C. The intra-abdominal fat mass was significantly lower in the 19S group ($P<0.05$, -42% vs. 7S and -39% vs. 19C) (Table II).

Serum analyses showed calcium, phosphorus, insulin, leptin and osteocalcin similar between groups (Table III).

Table III
Serum analyzed at 180 days

	7S		19S		19C	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Calcium (mg/dL)	8.91	0.14	8.41	0.30	9.05	0.36
Phosphorus (mg/dL)	5.73	0.40	5.17	0.25	5.11	0.40
Insulin (μUI/mL)	44.19	4.66	49.14	4.84	42.70	2.47
Leptin (ng/mL)	6.71	1.97	4.22	1.15	6.53	1.39
Osteocalcin (ng/mL)	21.64	2.10	24.96	1.26	24.36	2.01

Post-weaning groups fed with control diet, containing 7 ml of soybean oil (7S, n=10) or experimental diets, containing 19 ml of soybean (19S, n=10) or canola oil (19C, n=10), until 180 days.

Values are means (one-way ANOVA)

Table IV
Femur and lumbar vertebra (LV4) analyzed by DXA and CT at 180 days

	7S		19S		19C	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Femur mass (g)	1.32	0.10	1.33	0.01	1.33	0.04
Distance between epiphysis (mm)	40.27	0.26	39.98	0.31	39.63	0.36
Width of the diaphysis (mm)	5.14	0.20	4.90	0.07	4.87	0.16
Femur BMD (g/cm ²)	0.20 ^a	0.01	0.18 ^b	0.01	0.20 ^a	0.01
Femur BMC (g)	0.61 ^a	0.01	0.55 ^b	0.01	0.60 ^a	0.01
Proximal epiphysis (Hu)	1547 ^a	49.87	1376 ^b	58.45	1620 ^a	51.26
Distal epiphysis (Hu)	1290 ^a	35.34	1078 ^b	70.00	1382 ^a	90.85
LV4 mass (g)	0.53	0.02	0.49	0.02	0.49	0.01
LV4 BMD (g/cm ²)	0.18 ^a	0.01	0.16 ^b	0.01	0.17 ^a	0.01
LV4 BMC (g)	0.20 ^a	0.01	0.15 ^b	0.01	0.20 ^a	0.01
Vertebral body (Hu)	1085 ^a	49.23	866 ^b	79.76	1171 ^a	69.89

Post-weaning groups fed with control diet, containing 7 ml of soybean oil (7S, n=10) or experimental diets, containing 19 ml of soybean (19S, n=10) or canola oil (19C, n=10), until 180 days a,bMean values within a row dissimilar superscripts letters were significantly different (one-way ANOVA; P < 0.05)

Bone measures showed no differences to the femur, LV4 mass, distance between epiphysis and width of diaphysis between the groups. However, the femur analyses showed lower ($P < 0.05$) femur BMD, BMC, and radiodensity of proximal and distal epiphysis in the 19S group compared to the 7S and 19C groups. The lumbar vertebra (LV4) analyses showed lower ($P < 0.05$) BMD, BMC and radiodensity of vertebral body in the 19S compared to the other groups. The DXA and CT results did not differ between the control and the 19C groups (Table IV).

Discussion

Our results showed that a 19% canola oil diet was associated with maintaining the femur and LV4 parameters. However, the 19% soybean oil diet was unfavorable to bone parameters. The fat type was decisive for the outcomes observed in this experimental model.

Subsequent rodent models have validated the use of the high-fat diet to study the pathogenesis of the metabolic syndrome¹³. However, the groups treated with 19% of soybean or canola oil diet did not show consistent results in regard to obesity development. The reason for this discrepancy may be due to the composition of the fat diet. The study used a fat diet providing 39% energy as fat, while other experimental models have employed diets containing an average of 50 to 60%^{14,15}. Jang¹⁶ related that rats treated with a diet containing 32% energy as fat showed body development not characteristic to models of obesity. Although

diets containing 19% of soybean or canola oil did not affect body weight, the fatty acid composition as well as amount of vegetable oil was a relevant factor to the intra-abdominal adiposity and bone parameters.

Genetic and environmental factors, such as fat diet composition, are crucial for the quantity and distribution of white adipose tissue in mammals^{16,17}. The 19S and 19C showed higher fat intake, however, the intake of diet containing 19% soybean oil resulted in lower intra-abdominal fat depots. These results are surprising because LA is associated with adipogenesis and increasing expression of lipogenic genes. Mean-time, ALA is common in soybean and canola oil^{8,18}. Raclot and Groscolas¹⁹ observed that diets containing high concentration of ALA limit post-intake fat storage and adipocytes hypertrophy. ALA is elongated and desaturated to eicosapentanoic acid and further to docosahexanoic acid, however the efficiency of this conversion has been debated¹⁸. Casey²⁰ and Gibson²¹ related that oleic acid (OA) has potential substrates for desaturase that can compete with ALA for binding. The increased concentration of these alternate substrates can subsequently reduce ALA conversion even further. Soybean oil compared to canola oil contains a low concentration of OA (23% vs. 61%, respectively). Thus, these pathways help to explain the lower intra-abdominal fat mass observed in the group fed diet containing 19% soybean oil.

Although the effect of fat distribution on BMD is far from clear²², the lower loads imposed by intra-abdominal fat mass, in group fed with a diet containing 19% soybean oil, could be related to verified lower bone

parameters. Furthermore, by indirect action, the adipose tissue influences the bone structure through the production of adipokines, such as leptin²³. Despite the limited clinical evidence²⁴, experimental models relate leptin administration improved bone formation and BMD²⁵. In the present study, the lower intra-abdominal fat mass and serum concentration of leptin (-22% vs. 7S and -19% vs. 19C) may be associated with the bone parameters observed in the 19S group.

Life-style factor, such as composition of diets, are also important determinants to bone health^{26,27}. LA is associated with extended osteoclast lifespan by through the inhibition of apoptosis, possibly leading to enhanced bone resorption^{6,28}. However, the diets containing high levels of ALA are associated with lower maturation of the osteoclast. In regard to osteoblasts, such diets preserve bone mass increasing expression of key transcription factors that enhance differentiation of pre-osteoblasts into mature osteoblasts^{6,29}. In the present study, the amount of ALA is very close in the experimental diets, while there is the higher concentration of LA in the 19% soybean oil diet. The 7% soybean oil diet contains the amount of LA recommended for growing rats¹¹. However, the 19% soybean oil was unfavorable to bone structure. Its oil is the main source of lipid energy in Brazil⁷. Thus, the excessive consumption of this oil requires caution.

DXA has been used in studies of the whole body and regional bone in rats^{30,31}. We verified that 19% soybean diet induced lower femur and LV4 BMD and BMC. On the other hand, there are regional differences in the mineral density in trabecular and cortical site that determine the modelling and the remodelling of bone³². The 19% soybean oil diet promotes a similar trend in bone structure, with low radiodensity of femoral head, distal epiphyseal plate and vertebral body regions. These analyses indicate the use of CT as a method for measuring differentiation between regional bone compartments of femur and lumbar vertebra, which is not possible for DXA technique in experimental models. Although CT has a greater diagnostic sensitivity than DXA¹², both techniques showed compatible data in the present study.

In summary, the amount and source of fat in the diet have differential effects on bone health. Moreover, lower concentrations of linoleic acid, present in canola oil seem to contribute to maintain bone health during the adult stage of life.

Acknowledgments

We are grateful to Laboratory of Nutrition and Functional Assessment (LANUF), College of Nutrition, Fluminense Federal University for technical assistance and use of DXA equipment. The manuscript is free of conflict of interest, and it was supported by the “National Council for Scientific and Technological Development” (Conselho Nacional de Desenvol-

vimento Científico e Tecnológico-CNPq), the “Carlos Chagas Filho Research Foundation of the State of Rio de Janeiro” (Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro-FAPERJ), and the “Coordination for the Enhancement of Higher Education Personnel” (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPEs).

References

1. Youngson NA, Morris MJ. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Phil Trans R Soc B* 2012; 368: 20110337.
2. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett, J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the american heart association nutrition committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
3. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *WHO Technical Report Series* 2003; 916, Geneva: WHO.
4. Weiler HA, Fitzpatrick-Wong SC. Modulation of essential (n-6):(n-3) fatty acid ratios alters fatty acid status but not bone mass in piglets. *J Nutr* 2002; 132: 2667-2672.
5. Maia LA, Lisboa PC, Oliveira E, Lima NS, Costa CAS, Moura EG. Two models of early weaning decreases bone structure by different changes in hormonal regulation of bone metabolism in neonate rat. *Horm Metab Res* 2012; 44: 1-6.
6. Kruger MC, Coetzee M, Haag M, Weiler H. Long-chain polyunsaturated fatty acids: selected mechanisms of action on bone. *Prog Lipid Res* 2010; 49: 438-449.
7. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes NS, Monteiro CA. Household food availability in Brazil: distribution and trends (1974-2003). *Cad Saude Publica* 2006; 39: 530-540.
8. McDonald BE. Canola oil: Nutritional properties. Canada: Canola Council of Canada. http://www.canolacouncil.org/health_nutritional.aspx.
9. Lau BY, Fajardo VA, Mcmeekin L, Sacco SM, Ward WE, Roy BD, Peters SJ, Leblanc PJ. Influence of high-fat diet from differential dietary sources on bone mineral density, bone strength, and bone fatty acid composition in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35: 598-606.
10. Marques RG, Morales MM, Petroianu A. Brazilian law for scientific use of animals. *Acta Cir Bras* 2009; 24: 69-74.
11. Reeves PG. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *J Nutr* 1997; 127: 838-841.
12. Maia LA, Lisboa PC, Oliveira E, Lima NS, Lima ICB, Lopes RT, Ruffoni LDG, Nonaka KO, Moura EG. Bone metabolism in obese rats programmed by early weaning. *Metabolism* 2014; 63: 352-364.
13. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol* 2006; 36: 485-501.
14. Park S, Kim Y, Kim J, Jang E, Doh K, Lee S. Effect of high fat diet on insulin resistance: dietary fat versus visceral fat mass. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 386-390.
15. Axen KV, Dikeakos A, Sclafani A. High dietary fat promotes syndrome X in nonobese rats. *J Nutr* 2003; 133: 2244-2249.
16. Jang IS, Hwang DY, Chae KR, Lee JE, Kim YK, Kang TS, Hwang JH, Lim CH, Huh YB, Cho JS. Role of dietary fat type in the development of adiposity from dietary obesity-susceptible Sprague-dawley rats. *Br J Nutr* 2003; 89: 429-437.
17. Lopes PA, Martins SV, Pinho MS, Alfaia CM, Fontes CM, Rodrigues PO, Morais GS, Castro MF, Pinto R, Prates JA. Diet supplementation with the cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid isomer affects the size of adipocytes in wistar rats. *Nutr Res* 2008; 28: 408-486.

18. Joffe YT, Collins M, Goedecke JH. The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients* 2013; 5: 1672-1705.
19. Raclot T, Groscolas R. Individual fish-oil n-3 polyunsaturated fatty acid deposition and mobilization rates for adipose tissue of rats in a nutritional steady state. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 72-78.
20. Casey JM, Banz WJ, Krul ES, Butteiger DN, Goldstein DA, Davis JE. Effect of stearidonic acid-enriched soybean oil on fatty acid profile and metabolic parameters in lean and obese zucker rats. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 147.
21. Gibson RA, Neumann MA, Lien EL, Boyd KA, Tu WC. Docosahexaenoic acid synthesis from alpha-linolenic acid is inhibited by diets high in polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88: 139-146.
22. Zillikens MC, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM. The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 116-125.
23. Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Feng S. Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68: 387-398.
24. Motyl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie* 2012; 94: 2089-2096.
25. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi Y. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 994-1001.
26. Boyle W, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.
27. Farquharson C, Staines K. The skeleton: no bones about it. *J Endocrinol* 2011; 211: 107-108.
28. Yuan J, Akiyama M, Nakahama K, Sato T, Uematsu H, Morita I. The effects of polyunsaturated fatty acids and their metabolites on osteoclastogenesis in vitro. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2010; 92: 85-90.
29. Rahman M, Bhattacharya A, Banu J, Kang J, Fernandes G. Endogenous n-3 fatty acids protect ovariectomy induced bone loss by attenuating osteoclastogenesis. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1833-1844.
30. Lukaski, H.C., Hall, C.B., Marchello, M.J., Siders, W.A. Validation of dual x-ray absorptiometry for body-composition assessment of rats exposed to dietary stressors. *Nutrition* 2001; 17: 607-613.
31. Tsujio, M., Mizorogi, T., Kitamura, I., Maeda, Y., Nishijima, K., Kuwahara, S., Ohno, T., Niida, S., Nagaya, M., Saito, R., Tanaka, S. Bone mineral analysis through dual energy x-ray absorptiometry in laboratory animals. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 1493-1497.
32. Seeman, E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy. *Bone* 2007; 41: 308-317.



Original/Ancianos

Sarcopenia in community-dwelling persons over 60 years of age from a northern Spanish city: relationship between diagnostic criteria and association with the functional performance

Fredy Alonso Patiño Villada^{1,2}, Santiago Adolfo Arboleda Franco^{1,3} and José Antonio de Paz Fernández¹

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. España. ²Instituto Universitario de Educación Física. Universidad de Antioquia. Colombia. ³Departamento de Educación Física y Deporte. Universidad del Valle. Colombia.

Abstract

Introduction: Sarcopenia is a recognized problem in older people. Currently, its diagnosis goes beyond a simple loss of muscle mass. The aim of this study was to determine the frequency of sarcopenia, defined by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWG-SOP), in independent persons over 60 years of age from a northern Spanish city. In addition, this study compared the diagnostic criteria for sarcopenia and assessed the differences in functional performance according to them.

Methods: A cross-sectional study was carried out on 258 members of community centers of both genders. Body composition was assessed with dual-energy X-ray absorptiometry. Appendicular lean mass index (App LMI), hand grip strength (HGS), and 8 foot up-and-go test (8f-UG) were used to diagnose sarcopenia.

Results: The frequency of sarcopenia was 2.4% (n=6). In women, the App LMI was correlated with HGS (r=0.164, p<0.05) and 8f-UG (r= -0.167, p<0.05), while in men, the App LMI was correlated with HGS (r=0.241, p<0.05) but not with 8f-UG (r= -0.173, p=0.117). The subjects with low HGS and low performance in the 8f-UG presented lower values in other functional outcomes than people with low App LMI (p<0.05).

Conclusions: Using the EWG-SOP definition, the frequency of sarcopenia was low in a group of individuals over 60 years of age from a northern Spanish city. In clinical practice, greater emphasis should be placed on the decrease in muscle strength and functional performance rather than on low muscle mass alone.

(Nutr Hosp. 2015;31:2154-2160)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8002

Keywords: *Sarcopenia. Skeletal muscle. Muscle strength. Physical fitness. Spain.*

Correspondence: Fredy Alonso Patiño Villada.
Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León.
Campus de Vegazana S/N 24071, León, España.
E-Mail: fredpa18@hotmail.com.

Recibido: 27-VIII-14.
1ª Revisión: 12-X-14.
2ª Revisión: 14-XII-14.
Aceptado: 7-I-15.

SARCOPENIA EN PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS RESIDENTES EN LA COMUNIDAD DE UNA CIUDAD DEL NORTE DE ESPAÑA: RELACIÓN ENTRE SUS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y ASOCIACIÓN CON EL RENDIMIENTO FUNCIONAL

Resumen

Introducción: La sarcopenia es un problema reconocido en la personas mayores. Actualmente, su diagnóstico va más allá de una simple pérdida de la masa muscular. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de sarcopenia definida por el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWG-SOP), en personas mayores de 60 años con vida independiente de una ciudad del norte de España. Además, el estudio comparó los criterios diagnósticos para sarcopenia y evaluó las diferencias en el rendimiento funcional de acuerdo a ellos.

Métodos: Se realizó un estudio transversal con 258 personas de ambos géneros, pertenecientes a centros comunitarios. La composición corporal se evaluó con absorciometría dual por rayos-X. El índice de masa magra apendicular (IMMA), la fuerza de prensión manual (FPM) y el 8 foot up-and-go test (8f-UG) fueron empleados para el diagnóstico de sarcopenia.

Resultados: La frecuencia de sarcopenia fue de 2.4% (n=6). En las mujeres, el IMMA se correlacionó con el FPM (r= 0.164, p<0.05) y 8f-UG (r= -0.167, p<0.05); mientras en los hombres, el IMMA correlacionó con FPM (r=0.241, p<0.05) pero no con el 8f-UG (r= -0.173, p=0.117). Los participantes con baja FPM y bajo rendimiento funcional en el 8f-UG presentaron valores más bajos en otros resultados funcionales que las personas con un bajo IMMA (p<0.05).

Conclusiones: al emplear la definición del EWG-SOP, la frecuencia de sarcopenia fue baja en un grupo de personas mayores de 60 años de una ciudad del norte de España. En la práctica clínica, debe hacerse más énfasis en la disminución de la fuerza muscular y el rendimiento funcional, que en la baja masa muscular únicamente.

(Nutr Hosp. 2015;31:2154-2160)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8002

Palabras clave: *Sarcopenia. Músculo esquelético. Fuerza muscular. Aptitud física. España.*

Abbreviations

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People.

DXA: Dual energy X-ray absorptiometry.

BIA: Bioelectrical Impedance Analysis.

ALM: Appendicular lean mass.

App LMI: Appendicular lean mass index.

8f-UG: 8 foot up-and-go.

HGS: Isometric hand grip strength.

MVIS-Q: Maximum voluntary isometric strength of quadriceps.

TUG: Time up go test.

Introduction

Sarcopenia was originally defined by Rosenberg in 1989 as the decrease in muscle mass associated with aging¹. Several factors, such as: neuromuscular, endocrine, nutritional, genetic, and a sedentary life style, contribute to its development². It has been associated with an increased risk of disability, dependency, hospitalization and mortality in older people^{2,3}. In addition, there is a high economic burden on health facilities (\$ 18.5 billion in the United States in 2000) with respect to the treatment of sarcopenia⁴.

In 2010, the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) published a new definition that considers sarcopenia not only as the loss of mass, but also as a decrease in muscle strength or functional performance⁵. The argument is that defining sarcopenia in terms of muscle mass alone is an insufficient concept and has limited clinical value⁵. The prevalence of sarcopenia in some studies that have used the EWGSOP definition has ranged from 0.9% to 33.6%, varying according to place of residence, age, body composition, functional capacity level and other co-morbidities (cerebrovascular disease, osteoarthritis and osteoporosis)⁶⁻¹².

Moreover, there is a wide variety of measurement instruments to assess the diagnostic components of sarcopenia, which vary according to their costs and accuracy and that could also be related to the different results of previous studies^{5, 13, 14}. In addition, the relationships among the diagnostic components of sarcopenia defined by EWGSOP have not been sufficiently revised.

The aim of this study was to determine the frequency of sarcopenia in community-dwelling persons over 60 years of age from a northern Spanish city using the EWGSOP definition. In addition, the purpose was to compare the diagnostic criteria for sarcopenia and assess the differences in functional performance according to them.

Methods

Subjects

We conducted a cross-sectional study involving older people attending academic and recreational programs from three community centers in the city of Leon, Spain (n= 3657). All subjects were invited to participate in the study between November 2012 and March 2013 during informative meetings. The inclusion criteria were: participants over 60 years of age, residing in Leon, and living independently. Exclusion criteria were: cognitive impairment, heart failure (grades II-IV), ischemic heart disease, and uncontrolled musculoskeletal problems that would prevent the completion of the tests. Around 600 older people attended the informative meetings and 266 of them decided to participate voluntarily in the study. Finally, 258 subjects were included in the study group after applying the eligibility criteria. The subjects excluded and the reasons were: one was under 60, four did not attend the evaluations and three had severe musculoskeletal problems. Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of the University of Leon and the study respected the principles of the Declaration of Helsinki. All participants gave their written informed consent.

Measurements

Body composition was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (Lunar Prodigy-GE, Software Encore 2009® version 12.1). Total mass, fat mass, total lean mass, arms lean mass, legs lean mass, and appendicular lean mass (ALM) measured in kilograms were obtained for each participant. Height was measured once by using a *Body meter* (SECA Model 208), which has an accuracy of up to 0.05 centimeters.

Functional performance was assessed according to four tests taken from the Senior Fitness Test –Arm curl, Chair stand, Step-in-place, 8 foot up-and-go (8f-UG), which have been validated for the evaluation of functional fitness in older adults^{15, 16}. Isometric hand grip strength (HGS) of both the dominant and the non-dominant side were performed with each subject sitting, the shoulder at 90° and the elbow in full extension using a Jamar dynamometer (Promedics, Blackburn, UK). Two trials for each hand were performed and the highest value of the strongest hand was used in the analyses.

Maximum voluntary isometric strength of quadriceps (MVIS-Q) was measured for both legs using a load cell (Globus Ergo System, software IsoMetric 20.40 Test, Italy) in a leg extension machine (BH Fitness Nevada Pro-T, Spain). On command, the subject performed an isometric quadriceps extension (as fast as possible) at 90° of knee flexion during five seconds. Two trials were performed; the highest result of the quadriceps strength was used (in Newton= N).

Table I
Characteristics of participants according to gender and age in tertiles (n=258)

	Women (n=175)			Men (n=83)		
	Lowest tertile	Middle tertile	Highest tertile	Lowest tertile	Middle tertile	Highest tertile
n	57	59	59	28	27	28
Age (years)	65.1 (1.8)	70.3 (1.6)	77.4 (3.1)	66.0 (2.5)	70.9 (1.0)	77.5 (2.9)
Height (cm)	155.0 (4.8)	153.1 (5.8)	152.2 (5.6)	166.7 (5.9)	166.2 (6.8)	165.9 (7.7)
Weight (kg)	67.3 (13.5)	64.1 (15.6)	63.1 (9.2)	75.9 (16.3)	77.6 (9.9)	76.0 (11.4)
BMI (kg/m ²)	28.0 (3.9)	27.4 (4.3)	27.2 (3.8)	27.3 (3.2)	28.0 (2.3)	27.5 (3.3)
Body composition						
Fat mass (kg)	26.9 (7.6)	25.0 (7.5)	24.2 (7.2)	20.8 (6.5)	22.3 (6.5)	20.7 (6.9)
Body fat %	39.3 (6.4)	38.2 (6.2)	37.6 (6.8)	26.9 (5.9)	28.3 (5.6)	26.7 (5.4)
Total lean mass (kg)	38.2 (4.7)	37.1 (3.6)	36.8 (3.4)	52.3 (5.2)	52.4 (5.3)	52.4 (5.7)
Lean mass arms (kg)	4.1 (.7)	3.9 (.6)	3.8 (.5)	6.1 (.7)	6.2 (.7)	5.9 (.8)
Lean mass legs (kg)	12.0 (1.6)	11.4 (1.3)	11.4 (1.4)	16.3 (1.8)	16.4 (1.9)	16.3 (2.1)
ALM (kg)	16.1 (2.2)	15.4 (1.7)	15.3 (1.8)	22.4 (2.4)	22.6 (2.5)	22.2 (2.8)
App LMI (kg/m ²)	6.7 (.8)	6.6 (.6)	6.6 (.6)	8.1 (.7)	8.2 (.7)	8.1 (.8)
Functional performance						
Arm curl test (rep)	19.1 (3.5)	18.8 (3.4)	18.3 (4.3)	18.3 (3.5)	17.2 (2.4)	16.2 (3.9)*
Chair stand test (rep)	18.7 (3.8)	17.9 (3.5)	16.7 (3.3)*	17.4 (3.7)	17.7 (4.8)	15.6 (3.4)
Step-in-place (steps)	112.9 (16.4)	108.3 (16.4)	100.7 (17.3)* [†]	115.1 (18.4)	109.9 (18.4)	108.0 (27.4)
8f-UG (s)	4.8 (.7)	5.0 (1.6)	5.4 (.9)*	4.5 (.6)	4.6 (.5)	5.6 (1.4)* [†]
Muscle strength						
HGS (kg)	24.9 (5.1)	23.9 (4.8)	22.2 (3.6)*	41.1 (7.5)	40.0 (5.2)	35.1 (7.7)* [†]
MVIS-Q (N)	638.9 (133.5)	625.3 (156.8)	547.7 (144.1)* [†]	960.4 (197.7)	903.2 (236.9)	818.9 (217.1)*

Data means and SD. ALM, appendicular lean mass; App LMI, appendicular lean mass index (ALM/height²); 8f-UG, 8 foot up-and-go test; HGS, hand grip strength; MVIS-Q, maximum voluntary isometric strength of quadriceps. Differences between age groups (One-way ANOVA with Tukey post hoc analysis; p<0.05): *significant difference between highest and lowest tertile, [†] significant difference between highest and middle tertile.

Sarcopenia was defined using the EWGSOP definition in which a person is categorized as having sarcopenia, whether they have low muscle mass plus low muscle strength or low functional performance⁵. Low muscle mass was defined according to appendicular lean mass index (App LMI) (ALM/h²), defining a threshold of 7.26 kg/m² for men and 5.5 kg/m² for women¹⁷. Low muscle strength was defined as HGS <20 kg in women and <30 kg in men¹⁸. Finally, low functional performance was defined according to the execution time in the 8f-UG, using the cutoff points presented by age and gender in the Rikli & Jones study¹⁵: women (60-64 y >5s; 65-69 y >5.3s; 70-74 y >5.6s; 75-79 y >6.0s; 80-84 y >6.5s; 85-89 y >7.1s); men (60-64 y >4.8s; 65-69 y >5.1s; 70-74 y >5.5s; 75-79 y >5.9s; 80-84 y >6.4s; 85-89 y >7.1s). Although

the gait speed and the Short Physical Performance Battery are tests mainly suggested by the EWGSOP to evaluate functional performance, this consensus also recognizes other tests, such as the time up go test (TUG)⁵, that may be useful to assess functionality. Therefore, we selected the 8f-UG (the short version of the TUG), since it is a test with good reliability in its application (test – retest: men 0.98, IC95% 0.96-0.99; women 0.90, IC95% 0.83-0.95)¹⁹. Also, the 8f-UG has age- and gender- normalized values in the Spanish context²⁰ and a good inverse correlation with performance measurements for daily activities (r= -0.363; p<0.01)²¹. On the other hand, the 8f – UG is considered a good tool to discriminate persons with the risk of falling; a value of 8.5 seconds or more in the execution of the test shows the people with this risk²².

Mean and standard deviations (SD) were used as descriptive statistics for body composition, muscle strength, and physical performance according to gender and age divided in tertiles. One-way ANOVA with Tukey post-hoc analysis was used to determine differences among age groups. Absolute and relative frequencies were calculated for sarcopenia according to gender. Pearson's correlation coefficient was used to describe the relationship between the diagnostic criteria for sarcopenia. Independent samples t tests were calculated to determine differences in functional performance between those with a low value within the parameters evaluated for the diagnosis of sarcopenia and the remaining participants. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. All analyses were performed using the SPSS 19.0 package (SPSS, Chicago, IL).

Results

Of the 258 subjects, 68.2% were women; the age was 70.9 years (SD 5.5) in men and 71.5 years (SD 5.2) in women. Summary characteristics of the subjects are presented in table I according to gender and age in tertiles. There were no significant differences in any of the muscle mass variables by age in both women and men. On the contrary, in the HGS, MVIS-Q and physical performance tests (except for the Arm curl test), the lowest values were found in the oldest women ($p < 0.05$); the same result was observed in men in the Arm curl, Chair stand, 8f-UG, HGS and MVIS-Q ($p < 0.05$). The frequency of sarcopenia defined by the EWGSOP was 2.4% ($n=6$); it was more frequent in men than in women, with 4.9% and 1.2% respectively.

In women, the App LMI was correlated with HGS ($r=0.164$, $p < 0.05$) and 8f-UG ($r = -0.167$, $p < 0.05$), while the HGS and 8f-UG presented an inverse correlation ($r = -0.270$, $p < 0.01$). In men, the App LMI was correlated with HGS ($r=0.241$, $p < 0.05$) but not with 8f-UG ($r = -0.173$, $p=0.117$), while the HGS and 8f-UG presented an inverse correlation ($r = -0.365$, $p < 0.01$).

The differences in functional performance according to the parameters evaluated for the diagnosis of sarcopenia are presented in table II. The people with low App LMI (5.4%) presented no significant differences in their functional performance and the MVIS-Q regarding subjects with normal App LMI. However, the subjects with low HGS (13.2%) presented lower values in the Arm curl test, Step-in-place and MVIS-Q than normal HGS subjects ($p < 0.05$). Finally, the people with low performance in the 8f-UG (13.6%) presented lower values in all other functional tests and MVIS-Q than subjects with normal performance in the 8f-UG ($p < 0.05$).

Discussion

To our knowledge, this is one of the first studies on sarcopenia in community-dwelling persons over 60 years of age from a northern Spanish city using the EWGSOP definition. Among the 258 men and women, the frequency of sarcopenia was 2.4%. This was higher than that found in a study with Finnish women, aged 70–80 (0.9%) and lower than in other studies (between 3.7% and 6.8%), which also applied the EWGSOP definition and evaluated the muscle mass with DXA^{9, 10, 12, 23}. On the other hand, other studies, in which the muscle mass was evaluated through bioelectrical impedance analysis (BIA) or circumferences, reported much higher prevalences (between 10.8% and 32.8%)^{6, 11, 24–26}. Although there are differences in the characteristics of the populations of previous studies, which may be related to the variability of the prevalences found, the technique to measure muscle mass may be an important factor explaining this variability. Safer et al. state as inappropriate measuring muscle mass in older people using circumferences because of modifications in the elasticity of the skin resulting from changes in the fat deposits due to aging²⁷. Moreover, the DXA is considered to be more reliable and accurate for the muscle mass diagnosis than the anthropometric and BIA measurements². Future research could evaluate the effect of the evaluation technique of muscle mass on the diagnosis of sarcopenia as defined by EWGSOP.

In general, sarcopenia was uncommon in the study group. This could also be explained by the possible involvement of the technique of measuring muscle mass because the participants were active and independent usually due to their participation in recreation programs and academic training, which may be related to a lower risk of sarcopenia. The study by Cherin et al. with ambulatory participants ($n = 1,445$) aged 45 years and older found that the probability of sarcopenia was lower among subjects involved in leisure physical activities for three hours or more per week (OR 0.45; 95 % CI 0.24–0.93)²⁸. On the other hand, the App LMI, which is the first criterion to comply within the EWGSOP definition, reported no significant differences among the age groups in both genders, contrary to HGS and 8f-UG. This suggests that a possible deterioration of the health of the people studied with increasing age, which leads to greater dependency or disability, may be related more to the loss of muscle strength and functional performance than muscle mass.

In this study, the correlations between the diagnostic criteria for sarcopenia were low between the App LMI and HGS in both genders (women $r=0.164$, men $r=0.241$; $p < 0.05$). Compared to the study by Barbat- Artigas et al., the correlation between these variables was also low and not significant among women ($r=0.14$, $p=0.35$), while men presented a higher correlation ($r=0.43$, $p < 0.05$)²⁹. This could be explained because other factors exist that more widely predict

Table II
Differences within measured variables according to parameters used for the diagnosis of sarcopenia

	App LMI (kg/m ²)		HGS (kg)		8f-UG (s)	
	Normal	Low	Normal	Low	Normal	Low
n (%)	244 (94.6)	14 (5.4)	224 (86.8)	34 (13.2)	223 (86.4)	35 (13.6)
Age (years)	71.1 (5.3)	72.6 (7.2)	70.8 (5.3)	73.4 (6.1)*	71.0 (5.4)	72.0 (5.8)
Height (cm)	157.1 (8.3)	165.1 (6.0)*	158.4 (8.2)	151.3 (7.8)*	157.8 (8.4)	155.7 (8.2)
Weight (kg)	68.4 (11.6)	70.4 (19.7)	69.3 (11.6)	63.3 (9.3)*	68.0 (11.4)	72.3 (11.9)
Body composition						
Total lean mass (kg)	42.0 (8.3)	45.1 (7.5)	42.9 (8.2)	37.0 (6.7)*	42.3 (8.4)	41.1 (7.2)
Body fat %	35.0 (8.1)	32.0 (5.3)	34.3 (8.9)	37.9 (7.5)*	34.1 (7.9)	39.4 (7.1)*
Functional performance						
Arm curl test (rep)	18.4 (3.5)	16.6 (4.9)	18.5 (3.5)	16.8 (4.9)*	18.5 (3.4)	16.6 (4.2)*
Chair stand test (rep)	17.6 (3.6)	16.3 (4.4)	17.5 (3.4)	17.7 (5.6)	17.9 (3.5)	14.8 (3.2)*
Step-in-place (steps)	108.8 (17.6)	103.1 (24.4)	109.4 (16.7)	102.2 (24.3)*	111.1 (16.7)	91.9 (17.3)*
MVIS-Q (N)	694.9 (221.4)	711.2 (223.9)	717.8 (216.7)	550.4 (195.7)*	715.6 (222.7)	569.1 (169.5)*

Data means and SD. App LMI, appendicular lean mass index (ALM/height²); 8f-UG, 8 foot up-and-go test; HGS, hand grip strength; MVIS-Q, maximum voluntary isometric strength of quadriceps. *differences between groups (t-student; p<0,05).

the production of force than muscle mass (in terms of quantity), such as the muscle architecture, the type of fiber, the intramuscular fat and the neuromuscular activation³⁰. The Barbat–Artigas et al. study also evaluated the correlation between the App LMI and knee extension strength (1-repetition maximum), with significant results only for women. The authors propose that the HGS may be preferentially used in men and knee extension strength in women to detect sarcopenic individuals²⁹. Future studies on sarcopenia employing the EWGSOP definition could analyze their behavior depending on the strength of the lower limbs, as well as different types of manifestation (isometric, concentric or muscle power), which would allow a greater understanding of the strength–muscle mass relation in the diagnosis of sarcopenia.

While the correlations between App LMI and 8f–UG were very low in both genders, with no statistical significance for men (women $r = -0.167$; men $r = -0.173$). Meanwhile, the correlations between HGS and 8f–UG were only slightly higher, although significant (women $r = -0.270$, men $r = -0.365$; $p < 0.01$). However, the study by Krause et al., in 33 people over 65 did not report significant correlations between the fat free mass index and the TUG, nor between the HGS and TUG in both genders, whereas between the maximal knee extensor torque and TUG a high inverse correlation was found ($r = -0.771$, $p < 0.01$)³¹. These results show a poor relationship between muscle mass and the functional performance (of the lower members), while the muscle strength maintains a better relationship with the latter, which improves when the strength of the lower limbs is employed. In our study, a correlation was found

between MVIS–Q and 8f–UG $r = -0.407$ in women and $r = -0.397$ in men ($p < 0.01$) (data not shown). Thus, although it has been reported that HGS maintains a good relationship with the MVIS–Q ($r = 0.55$ to 0.89 ; $p < 0.001$), and that both tests may represent a common construct of body force³², which facilitates the use of HGS in both the clinic and in research, the importance of involving the evaluation of lower limb strength in future studies on sarcopenia employing the EWGSOP definition is again highlighted.

In our study, people with low muscle mass (App LMI) did not show a lower functional performance, while those with a low muscle strength (HGS) reported lower performance in almost all the functional tests, compared to those that obtained normal values. The Patil et al. study reported similar results for both criteria¹⁰. This is important, considering that low muscle strength, also known as dynapenia, represents a greater relative risk (2.20; 95% CI: 1.5–3.1) of poor physical performance, functional limitation, or physical disability in older adults, compared to low muscle mass (1.37; 95% 0.87–2.0)³³.

On the other hand, people with low functional performance (8f–UG) had lower performance in all other functional tests compared to those with normal performance ($p < 0.05$); this result coincides with the study by Patil et al., in which people who had a lower walking speed (< 0.8 m/s) showed lower values in other functional tests applied in this study¹⁰. This indicates that the 8f–UG, which is a modified version of the three–meter TUG designed for use in places with little space, may reflect a greater decline in performance^{16, 34}. In turn, it has been found that this test

has the ability to predict different geriatric events similar to the gait speed³⁵.

Our study has some limitations. First, the sample consisted of people who participated voluntarily, so the results are relevant only for the study group. Second, this was a cross-sectional study and this makes it impossible to determine the nature of the associations observed, for which further controlled prospective studies are required. And third, this study did not look for variables such as previous diseases, alcohol and nicotine consumption, physical activity, nutrition and medication, which could have expanded the explanation for the sarcopenia results found.

Conclusion

Using the EWGSOP definition, sarcopenia was uncommon in a group of community dwelling individuals over 60 years of age from a northern Spanish city. In clinical practice, a greater emphasis should be placed on the decrease in muscle strength and functional performance rather than on low muscle mass alone. Future research could review whether the application of different techniques to measure muscle mass or that involve the assessment of the muscle strength of lower limbs have some effect on the identification of sarcopenia.

Acknowledgements

We wish to thank the study participants for making this work possible and the researchers in exercise prescription for health at the University of Leon's Institute of Biomedicine, for their assistance with the study measurements.

References

1. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-1233.
2. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM, Vellas B. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008;12:433-450.
3. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009;13:708-712.
4. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the united states. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:80-85.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the european working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39:412-423.
6. Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Prevalence of sarcopenia in mexico city. *European Geriatric Medicine* 2012;3:157-160.
7. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrociochi D, Proia A, Tosato M, Bernabei R, Onder G. Sarcopenia and

mortality among older nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:121-126.

8. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, Bernabei R, Onder G. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the ilsirente study. *Clin Nutr* 2012;31:652-658.
9. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, Edwards M, Dennison E, Cooper C, Aihie Sayer A. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the uk using the european working group on sarcopenia in older people (ewgsop) definition: Findings from the hertfordshire cohort study (hcs). *Age Ageing* 2013;42:378-384.
10. Patil R, Uusi-Rasi K, Pasanen M, Kannus P, Karinkanta S, Sievanen H. Sarcopenia and osteopenia among 70-80-year-old home-dwelling finnish women: Prevalence and association with functional performance. *Osteoporos Int* 2013;24:787-796.
11. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Sugiura Y, Tsuda Y, Kimura M, Hayashida I, Kusabiraki T, Kono K. Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55:e9-13.
12. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Ward KA, Wu FC, Szulc P, Laurent M, Claessens F, Verschueren D, Boonen S. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly european men. *Osteoporos Int* 2013;24:87-98.
13. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon LJ, Rolland Y, Orwoll E, Reid K, Boonen S, Dere W, Epstein S, Mitlak B, Tsouderos Y, Sayer AA, Rizzoli R, Reginster JY, Kanis JA. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013;93:201-210.
14. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: Diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas* 2012;71:109-114.
15. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist* 2013;53:255-267.
16. Rikli RE, Jones CJ. *Senior fitness test manual*. Champaign: Human Kinetics; 2013.
17. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in new mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-763.
18. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol (1985)* 2003;95:1851-1860.
19. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults 1999. *Journal of Aging and Physical Activity* 1999;7:129-161.
20. Pedrero-Chamizo R, Gomez-Cabello A, Delgado S, Rodriguez-Llarena S, Rodriguez-Marroyo JA, Cabanillas E, Melendez A, Vicente-Rodriguez G, Aznar S, Villa G, Espino L, Gusi N, Casajus JA, Ara I, Gonzalez-Gross M. Physical fitness levels among independent non-institutionalized spanish elderly: The elderly exernet multi-center study. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55:406-416.
21. Wilkin LD, Haddock BL. Health-related variables and functional fitness among older adults. *Int J Aging Hum Dev* 2010;70:107-118.
22. Rose DJ, Jones CJ, Lucchese N. Predicting the probability of falls in community-residing older adults using the 8-foot up-and-go: A new measure of functional mobility. *JAPA* 2002;10:466-475.
23. Abellan van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashemi F, Schott AM, Beauchet O, Annweiler C, Vellas B, Rolland Y. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: Results from the epidos cohort. *Age Ageing* 2013;42:196-202.
24. Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Echteeld MA, Evenhuis HM. Prevalence and associated factors of sarcopenia in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2012;33:2004-2012.

25. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrocioni D, Proia A, Russo A, Bernabei R, Onder G. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:48-55.
26. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Barillaro C, Capoluongo E, Bernabei R, Onder G. Association of anorexia with sarcopenia in a community-dwelling elderly population: Results from the ilsirente study. *Eur J Nutr* 2013;52:1261-1268.
27. Safer U, Tasci I, Safer VB, Doruk H. Accurate diagnosis of sarcopenia in the elderly requires correct measurement of muscle mass. *Clin Nutr* 2013;32:662.
28. Cherin P, Voronska E, Fraoucene N, de Jaeger C. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: The sarcopenia begins from 45 years. *Aging Clin Exp Res* 2014;26:137-146.
29. Barbat-Artigas S, Plouffe S, Pion CH, Aubertin-Leheudre M. Toward a sex-specific relationship between muscle strength and appendicular lean body mass index? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:137-144.
30. Barbat-Artigas S, Rolland Y, Vellas B, Aubertin-Leheudre M. Muscle quantity is not synonymous with muscle quality. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:852 e851-857.
31. Krause KE, McIntosh EI, Vallis LA. Sarcopenia and predictors of the fat free mass index in community-dwelling and assisted-living older men and women. *Gait Posture* 2012;35:180-185.
32. Bohannon RW. Are hand-grip and knee extension strength reflective of a common construct? *Percept Mot Skills* 2012;114:514-518.
33. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: An update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:28-40.
34. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "up & go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-148.
35. Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *J Am Geriatr Soc* 2011;59:887-892.



Original/Cáncer

Oral physiology and quality of life in cancer patients

Luciano J. Pereira¹, Júnior Braga Caputo², Paula Midori Castelo³, Eric Francelino Andrade¹, Leandro Silva Marques⁴, Saul Martins de Paiva⁵, Stela Márcia Pereira¹ and Cássio Vicente Pereira²

¹Federal University of Lavras, Brazil. ²Lavras University Center, Brazil. ³Federal University of São Paulo, Brazil. ⁴Federal University of Jequitinhonha and Mucuri Valleys, Brazil. ⁵Federal University of Minas Gerais, Brazil.

Abstract

Introduction: Cancer treatment can affect the health of the teeth and support structures, which are essential to the chewing process, which may change the nutritional status of the patient.

Objective: The aim of this study was to evaluate the impact of oral physiology changes on quality of life (QoL) of patients submitted to cancer treatment.

Design: Initially 84 cancer patients were screened and only those presenting at least 15 natural teeth were selected for oral physiology and quality of life tests. The final sample comprised 30 patients. Twenty subjects were selected as controls paired by age and gender. Dental caries status, salivary flow, masticatory performance (MP), location of tumor, duration of chemo and radiotherapy and World Health Organization Quality of Life (WHO-QOL-bref) questionnaire were assessed. Linear regression models were used to test the relationship between the WHOQOL-bref domains (physical, psychological, social relationship, environmental and overall QoL) and independent variables under study.

Results and Discussion: Number of teeth, MP and salivary flow were lower in cancer patients, as well as for the scores obtained in Social Relationship, Environment and Overall QoL domains ($p < 0.050$). Breast cancer caused a negative impact on Psychological ($p < 0.001$) and Overall QoL scores ($p = 0.017$). A similar negative effect was found for the duration of radiotherapy on Psychological ($p = 0.012$) and Environmental ($p = 0.039$) domains. On the other hand, the maintenance of teeth had a positive impact on Psychological ($p = 0.012$) and Environmental ($p = 0.024$) scores.

Conclusion: Oral physiology changes may impact the QoL of oncological patients. The maintenance of teeth was of positive importance, especially for the psychological aspects.

(Nutr Hosp. 2015;31:2161-2166)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8565

Keywords: *Chemotherapy. Masticatory Performance. Quality of life. Oncology. Taste.*

Correspondence: Luciano José Pereira.
Head of the Department of Health Sciences. Physiology Area.
Federal University of Lavras. Minas Gerais. Brazil.
E-Mail: lucianopereirauf@gmail.com

Recibido: 20-XII-14.
Aceptado: 13-I-15.

FISIOLOGÍA ORAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER

Resumen

Introducción: El tratamiento del cáncer puede afectar la salud de los dientes y estructuras de apoyo, que son esenciales para el proceso de masticación, que pueden cambiar el estado nutricional del paciente.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de los cambios fisiológicos orales sobre la calidad de vida (QoL) de los pacientes sometidos a tratamiento contra el cáncer.

Metodos: Inicialmente 84 pacientes con cáncer fueron examinados y sólo los que presentan al menos 15 dientes naturales fueron seleccionados para la fisiología oral y la calidad de las pruebas de la vida. La muestra final quedó conformado por 30 pacientes. Veinte sujetos fueron seleccionados como controles emparejados por edad y sexo. Dental estado de la caries, el flujo salival, rendimiento masticatorio (MP), la ubicación del tumor, la duración de la quimioterapia y la radioterapia y lo cuestionario de La Organización Mundial de la Salud Calidad de Vida (WHOQOL-BREF) cuestionario fueron evaluados. Se utilizaron modelos de regresión lineal para probar la relación entre los dominios del WHOQOL-BREF (psicológicos relación física, social, ambiental y de calidad de vida en general) y variables independientes bajo estudio.

Resultados y Discusión: Número de dientes, MP y el flujo salival fueron menores en los pacientes de cáncer, así como para las puntuaciones obtenidas en la relación social, medio ambiente y dominios de calidad de vida general ($p < 0,050$). El cáncer de mama causó un impacto negativo en la psicológica ($p < 0,001$) y las puntuaciones de calidad de vida global ($p = 0,017$). Un efecto negativo similar se encontró para la duración de la radioterapia sobre psicológica ($p = 0,012$) y ambientales ($p = 0,039$) dominios. Por otra parte, el mantenimiento de dientes tuvo un impacto positivo en la psicológica ($p = 0,012$) y del Medio Ambiente ($p = 0,024$) resultados.

Conclusión: los cambios orales fisiología pueden afectar la calidad de vida de los pacientes oncológicos. El mantenimiento de dientes fue de importancia positiva, sobre todo por los aspectos psicológicos.

(Nutr Hosp. 2015;31:2161-2166)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8565

Palabras clave: *La quimioterapia. Rendimiento masticatorio. La calidad de vida. Oncología. Sabor.*

Introduction

The term cancer is used to describe a group of malignancies characterized by the presence of tumor masses with a high risk of metastasis. Once it is diagnosed, undoubtedly profound social changes are generated, such as impaired capacity and ability to perform routine activities¹. Besides, its treatment modalities can deeply affect a patient's nutritional status².

Among the recommended cancer treatments, chemotherapy is often the first choice and may act alone or in combination with radiotherapy and surgery depending on the type, location and staging of the tumor³. Irrespective of treatment, changes in physical and emotional integrity by discomfort, pain, disfigurement, dependence and loss of self-esteem are reported by these individuals, with consequent reduction in quality of life (QoL) in short time⁴.

Especially due to cancer therapy, patients often report changes in taste⁵, are more prone to tooth decay⁶ with consequent changes in the number of teeth and they also complain about changes in salivary flow, directly interfering on oral physiology^{7,8}. These, in turn, can promote changes in food choices causing nutritional disturbances to the patient, as well as affecting their QoL⁹.

Studies evaluating the impact of changes in oral physiology of cancer patients' QoL – especially those with history of tumors localized out of the head and neck areas - are rare and of importance, so that interventions can be planned, resulting even in more favorable response to treatment and prognosis⁴.

The objective of this study was to evaluate the impact of oral physiology changes on QoL of patients undergoing cancer therapy that presented tumors in different areas of the body in comparison to matched controls.

Materials and methods

Sample characteristics and study design

Patient selection and procedures in order to collect data regarding oral physiology parameters were described previously for this sample⁸. Briefly, the study received approval from the Human Research Ethics Committee of the Lavras University Center (Brazil) under process number CAEE- 0137.0.189.000-08.

A total of 84 patients who had been submitted to cancer treatment were evaluated from the institute "Lar Mateus Loureiro Ticle" in the city of Lavras, state of Minas Gerais, Brazil. Only those who have received radiotherapy and/or chemotherapy were selected. Data collection was carried out during home/institutional visits.

After initial contact, patients were examined and those who wore any kind of dental prosthesis were excluded to avoid its influence on mastication param-

eters. All volunteers presented at least 15 teeth and 4 occlusal units (one pair of molars in occlusion was considered two units and one pair of premolars in occlusion was considered one unit)¹⁰. Ten cancer patients were excluded for having received only surgical treatment and 35 were excluded because of dental prosthesis or for not complying inclusion criteria regarding the number of teeth. Also, nine patients were excluded for not being able to complete all experimental phases or answering the questionnaires appropriately (Figure 1).

Thus, the final sample consisted of 30 cancer patients. The tumors had been located in different areas of the body, the most frequent of which were in the breast (n=10), uterus (n=8), prostate (n=7) and head/neck (n=5).

For the control group, 50 volunteers were examined at the public health centers in the same city. Of those, twenty subjects were selected based on the same criteria in relation to number of teeth applied to cancer patients. Besides, gender and age matching was conducted.

Sample size was calculated according to a previous study¹¹ taking into account a power of the test of 80% and alpha level of 0.05. According to that study, it would be necessary 44 subjects to evaluate the correlation between masticatory performance and oral-health related quality of life. Thus, the final sample comprised 50 volunteers (30 oncological patients and 20 controls).

Determination of salivary flow

The procedures were conducted two hours after a meal¹². For convenience, all saliva collections were carried out in the afternoon¹³. Non-stimulated and sti-

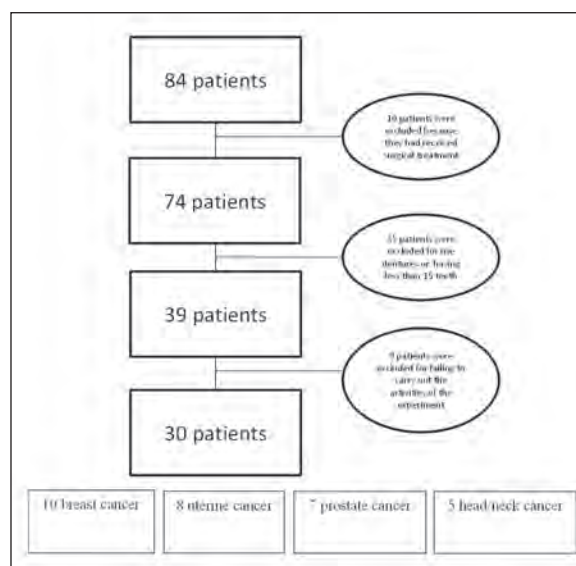


Fig. 1.—Criteria for patient selection and distribution of tumors

mulated salivary flow were collected as described previously⁸.

Determination of dental caries status

The assessment of dental status was carried out using the ordinal Decayed/Missing/Filled Teeth (DMFT) index. A previously calibrated examiner performed all exams (inter-examiner Kappa >0.85, very good agreement) using a tongue depressor, mouth mirror and no. 05 ball point probe under natural light.

Determination of masticatory performance (MP)

MP was assessed through the determination of individual fragmentation capacity of the chewing test material (Optosilsilicona - Optosil, HeraeusKulzer, South Bend, IN)¹⁴. Each subject received 17 cubes, which were masticated for 20 masticatory cycles. The number of cycles was visually quantified by the examiner⁸. After drying, the particles were removed from the paper filter, weighed and passed through a series of 10 granulometric sieves interconnected in decreasing order with mesh sizes ranging from 5.6 to 0.71 mm and closed at the bottom by a metal base. The particles retained in each sieve were removed and weighed on an analytical scale with a precision of 0.001 g. The distribution of the particles by weight was described by the cumulative function of the median sizes of the particles using the Rosin-Rammler equation (X50)^{8,13,15}. MP was determined based on the median size of the particles, with smaller sizes denoting a better performance.

Assessment of Quality of Life

QoL was assessed using the WHOQOL-Bref in its validated Portuguese version, composed of 26 items that represent facets, which in turn, refer to four domains: Physical, Psychological, Social Relationships and Environment. The physical and psychological domains include the levels of independence and spirituality from the original full version, respectively. The domains consist of the same 24 facets of the original format, assessed by single questions, and two questions of general assessment of QoL¹⁶.

Data were collected by means of household/institution interviews, in a situation of privacy, using as reference the last two weeks. The answers to all questions were obtained in a rating scale of five points, in which scores could range from 1 to 5, and two additional questions about overall QoL generate a single separate score, called "overall QoL". The domain scores were measured in the positive direction, i.e., higher scores denotes better QoL.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SigmaPlot 12 (Sigma Stat Software Inc., Richmond, CA, USA) and SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), with a 5% significance level. Normality was assessed using Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests. The characteristics of the studied variables were evaluated using descriptive statistics, and they consisted of means, standard deviations, medians, interquartile ranges and proportions. The distribution of genders in each group was verified by means of the Fisher Exact test. Differences in the mean or median values were assessed using *t*-test or Mann-Whitney test, respectively. To assess the internal consistency of the WHOQOL-bref, i.e., correlation and homogeneity among the items we used the Cronbach α coefficient. Correlations (Spearman *r*) between the four domains and the overall QoL domain were also explored.

Linear regression models were used to test the relationship between the WHOQOL-bref domains (physical, psychological, social relationships, environmental and overall QoL) and the independent variables studied. The initial models consisted of 12 independent variables as follows: age, gender, breast cancer, uterus cancer, prostate cancer, head/neck cancer, duration for chemo and radiotherapies, MP (X50), salivary flow rate, DMFT index and number of teeth, which were regressively dropped until only those with $p < 0.05$ remained in the model (stepwise backward elimination).

Results

The subject's age and gender did not differ between groups ($p=0.063$ and $p=0.317$, respectively). DMFT index did not differ between groups either. However, cancer patients showed significant decrease in the number of teeth, masticatory performance and salivary flow rates (Table I).

We found significant differences between cancer patients and controls for the Social Relationship and Environment domains and also for the overall QoL. The Cronbach Alfa internal consistency of WHOQOL-bref was considered satisfactory (0.88). Most of the WHOQOL-bref domains showed strong correlation with the overall QoL, being the Physical Health domain the most significant one (Table II).

Stepwise linear regression models showed negative impact for breast cancer on the psychological domain and on the overall QoL score. The duration of radiotherapy also had a negative impact on the psychological and environmental domains. On the other hand, the maintenance of teeth had a positive impact on the psychological and environmental domains (Table III).

Table I
Demographic data, clinical variables and discriminant validity of the WHOQOL-BREF assessment of the studied sample

Group	Age	Gender	Number of teeth	DMFT	D	M	F	X50	S	US	Physical Domain	Psychological Domain	Social Relations Domain	Environment Domain	Overall QoL
	Mean (SD)	(♀/♂)	Mean (SD)	Mean (SD)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Median (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Cancer (n=30)	47.93 (11.22)	(21/9)	20.67* (6.31)	17.53 (7.14)	1.70* (2.39)	7.90* (6.13)	7.93* (6.67)	6.57* (6.26)	0.83* (0.30)	0.47* (0.24)	12.93 (3.41)	14.51 (2.68)	14.71* (2.00)	13.35* (1.69)	14.80* (2.66)
Control (n=20)	42.15 (9.38)	(17/3)	26.80* (2.24)	17.25 (5.30)	0.75* (3.35)	1.80* (2.09)	14.70* (5.92)	5.60* (5.06)	2.61* (1.86)	1.97* (1.75)	14.11 (1.30)	14.60 (1.43)	16.60* (1.47)	15.78* (1.58)	15.60* (3.02)

SD, standard deviation; DMFT, decayed (D)/missing (M)/filled (F) teeth index; X50, median particle size; S, stimulated saliva flow; US, Unstimulated saliva flow. * p<0,05 (Mann-Whitney test)

Discussion

The evaluation of QoL is usually determined according to the functional health status of an individual, including self-assessments and also the level of interaction with the environment¹⁷. The nutritional profile becomes important as nutritional status was strongly correlated with health quality of life of cancer patients¹⁸. We found that cancer diagnosis in different areas of the body and its treatment caused oral physiology changes that impacted on the QoL of patients.

DMFT index did not differ between groups. However, cancer patients presented decreased number of teeth, poorer masticatory performance and lower salivary flow rates in comparison to controls. It is likely to presume that controls presented higher number of filled teeth in contrast to cancer patients who presented higher number of missing teeth (Table I). Chemotherapy, radiotherapy and the entire situation involving cancer diagnosis and treatment are normally correlated to immunosuppression, predisposing subjects to oral manifestations, such as oral mucositis, xerostomia, tooth loss and chewing difficulty^{6,7,10}. Chemotherapeutic drugs can alter salivary flow and viscosity as well as the amount of lysozyme, lactoperoxidases, immunoglobulins, histamine and lactoferrins which present antimicrobial activity⁶. These modifications can cause difficulty in swallowing, biofilm accumulation, and consequent changes to a pasty carbohydrates rich diet, increasing the incidence of cavities. The onset and progression of this type of decay can lead to tooth loss in a matter of weeks or months¹⁹. A very interesting result of the present study was that the maintenance of teeth had a positive impact on the psychological and environmental domains. This fact highlights the importance of preventive measures in order to prevent teeth loss during cancer treatment - not only as an infection control procedure but also as a quality of life benefit tool. Besides, it is well known that patients with poor oral hygiene, or the presence of infections from odontogenic and/or periodontal origin prior to chemotherapy are at high risk of developing oral infection during treatment, which can be spread via blood and compromise other organs²⁰.

People with cancer are at high risk of experiencing changes in mastication. The reduction of masticatory function can affect the QoL of individuals especially by influencing food choice. Soft or pasty foods that do not have adequate nutrient content can result in lower doses of essential nutrients and hence result in weight loss²¹ influencing the success of anticancer treatment. So when teeth are lost, the MP decreases⁸ and if the teeth are not replaced, patients tend not to compensate chewing more times, but rather swallow large particles²¹, contributing to difficulties in absorbing nutrients and inappropriate choice of food¹⁰.

Cancer patients presented lower values in the Social Relationship, Environment and the overall QoL domains. These results were expected since cancer treatment discomfort and consequences are known to promote changes in physical and emotional integrity and loss of self-esteem, with consequent reduction in quality of life (QoL)⁴.

We found a negative impact of breast cancer on the psychological field and general quality of life. Thus, the present results corroborate the assumption that women undergoing chemotherapy tend to have symptoms of anxiety, depression, pain, fatigue and morbidity in the arm. In addition, patients who underwent surgical proce-

Table II
Correlation matrix between the different domains of the WHOQOL-BREF in relation to overall quality of life

Domains	General Quality of Life	
	r*	P
Physical Health	0.4390	0.0015
Psychological health	0.4300	0.0019
Social Relationships	0.3310	0.0192
Environment	0.1880	0.1910

* Spearman correlation test

Table III
Linear regression models (with stepwise elimination) used to test the relationship between the domains of WHOQOL (dependent variables) and studied independent variables

Domain	Independent variables	Coef.	P	Significance of the model		
				R ²	P	Power of the test
Overall	constant	15.700	-	0.192	0.017	0.669
	Breast cancer	-2.367	0.017			
Physical Health	All variables were eliminated from the model	-	-	-	-	-
Psychological health	constant	13.760	-	0.503	<0.001	0.995
	Breast cancer	-3.384	<0.001			
	Duration of radiotherapy	-0.052	0.012			
Social Relations	Number of teeth	0.156	0.012	0.175	0.024	0.622
	constant	11.670	-			
Environment	(ln) X ₅₀	1.522	0.024	0.280	0.014	0.852
	constant	12.052	-			
	Duration of radiotherapy	-0.031	0.039			
	Number of teeth	0.104	0.024			

ln, log transformation; X₅₀, median particle size.
 Constant Variance Test: passed (p>0.05)**

dures report lower body esteem and difficulty in sexual relationship²². Our results support the idea that management strategies need to be developed against psychological symptoms in patients with breast cancer as described previously²³.

Additionally, the duration of radiotherapy also had a negative impact on the psychological and environmental domains of the assessed individuals. Probably the direct beam of radiation to the tumor also causes toxicity to surrounding normal tissues causing undesirable effects²⁴, reducing individual's quality of life when compared to healthy people²⁵.

It can be seen that the presence of cancer undoubtedly changes many aspects of one's life, and that the absence of teeth can decline quality of life. This relationship may be linked to changes of physical-emotional integrity by discomfort, pain, disfigurement and loss of self-esteem⁴.

Conclusions

Oral physiology changes may lead to impact on quality of life of oncological patients independent of the original area of the tumor. The maintenance of teeth was of great importance for these patients, especially for the psychological aspect.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Brazilian fostering agencies, Research Fostering Agency of the State of Minas Gerais (FAPEMIG) and the National Council of Science and Technology Development (CNPq).

References

- Pan H-H, Lin K-C, Ho S-T, *et al.* Factors related to daily life interference in lung cancer patients: a cross-sectional regression tree study. *Eur J Oncol Nurs* 2012; 16: 345–352.
- Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, *et al.* Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 1853–1860.
- Klein J, Livergant J, Ringash J. Health related quality of life in head and neck cancer treated with radiation therapy with or without chemotherapy: A systematic review. *Oral Oncol* 2014; 50: 254-262.
- Ramachandra P, Booth S, Pieters T, *et al.* A brief self-administered psychological intervention to improve well-being in patients with cancer: results from a feasibility study. *Psychooncology* 2009; 18: 1323–1326.
- Berteretche MV, Dalix AM, d'Ornano AMC, *et al.* Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy. *Support Care Cancer* 2004; 12: 571–576.
- Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh C-K. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005; 33: 223–233.
- Duncan GG, Epstein JB, Tu D, *et al.* Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck* 2005; 27:421–428.
- Caputo JB, Campos SS, Pereira SM, *et al.* Masticatory performance and taste perception in patients submitted to cancer treatment. *J Oral Rehabil* 2012; 39: 905–913.
- Korfage A, Schoen PJ, Raghoebar GM, *et al.* Five-year follow-up of oral functioning and quality of life in patients with oral cancer with implant-retained mandibular overdentures. *Head Neck* 2011; 33: 831–839.
- Van der Bilt A. Assessment of mastication with implications for oral rehabilitation: a review. *J Oral Rehabil* 2011; 38: 754–780.
- Borges TF, Regalo SC, Taba M, *et al.* Changes in masticatory performance and quality of life in individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2013; 84: 325–331.
- Suh K-I, Lee J-Y, Chung J-W, *et al.* Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 739–744.

13. De Matos LF, Pereira SM, Kaminagakura E, *et al.* Relationships of beta-blockers and anxiolytics intake and salivary secretion, masticatory performance and taste perception. *Arch Oral Biol* 2010; 55: 164–169.
14. Slagter AP, Bosman F, van der Glas HW, *et al.* Human jaw-elevator muscle activity and food comminution in the dentate and edentulous state. *Arch Oral Biol* 1993; 38: 195–205.
15. Campos SS, Pereira CV, Zangerônimo MG, *et al.* Influence of disinfectant solutions on test materials used for the determination of masticatory performance. *Braz Oral Res* 2013; 27: 238-244.
16. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, *et al.* Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica* 2000; 34: 178–183.
17. Mohammadi S, Sulaiman S, Koon PB, *et al.* Association of nutritional status with quality of life in breast cancer survivors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 7749–7755.
18. Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, *et al.* Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2012; 11:27.
19. Avşar A, Elli M, Darka O, *et al.* Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 781–789.
20. Santos PSS, Coracin FL, Barros JCA, *et al.* Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant* 2011; 25: 325–328.
21. Fontijn-Tekamp FA, van der Bilt A, Abbink JH, *et al.* Swallowing threshold and masticatory performance in dentate adults. *Physiol Behav* 2004; 83: 431–436.
22. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27:32.
23. Abu-Saad Huijjer H, Abboud S. Health-related quality of life among breast cancer patients in Lebanon. *Eur J Oncol Nurs* 2012; 16: 491–497.
24. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 585–590.
25. Klee M, Machin D. Health-related quality of life of patients with endometrial cancer who are disease-free following external irradiation. *Acta Oncol (Madr)* 2001; 40: 816–824.



Original/Cáncer

Subjective global assessment and prealbumin levels of esophageal cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy

Peng Pan^{1,2}, Guangzhou Tao² and XinChen Sun¹

¹Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province. ²Department of Radiotherapy, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu Province. China.

Abstract

Aims: To evaluate the nutritional status of patients undergoing chemoradiotherapy for esophageal cancer using subjective global assessment (SGA) and association of prealbumin levels to nutritional status.

Methods: A prospective study was performed on 154 patients with esophageal cancer who were treated with concurrent chemoradiotherapy at center of radiation oncology in Huai'an First People's Hospital from January 2012 to May 2013. The patients' nutritional status after receiving concurrent chemoradiotherapy were evaluated using SGA tool. Serum total protein, prealbumin, albumin and other biochemical nutrition parameters including triglyceride, total cholesterol, cholesterol and glucose were determined before beginning and after the end of radiotherapy.

Results: Malnutrition developed in 129 (83.8%) patients. According to SGA results, 16.2%, 66.2%, and 17.6% of patients were classified as A, B, or C, respectively. Loss of subcutaneous fat or muscle wasting (odds ratio [OR] 11.522); increased metabolic demand/stress (OR 8.637); ankle, sacral edema, or ascites (OR 3.229) and weight loss $\geq 5\%$ (OR 2.294) were significantly associated with malnutrition (SGA B or C; $p < 0.001$). Prealbumin level after the end of radiotherapy was significantly lower in patients with malnutrition (17 ± 5 g/dl vs. 21 ± 5 g/dl, $p = 0.005$), but it showed no difference before beginning radiotherapy (24 ± 4 g/dl vs. 22 ± 5 g/dl, $p > 0.05$). On the other hand, there was no significant difference in term of other nutrition parameters whether before beginning or after the end of radiotherapy ($p > 0.05$).

Conclusions: The prevalence of malnutrition was high in esophageal cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. The results serve as a basis for implementation of nutrition intervention to patients being treated at radiotherapy departments. Prealbumin

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA Y NIVELES DE PREALBÚMINA DE PACIENTES CON CÁNCER ESOFÁGICO SOMETIDOS A QUIMIORRADIOTERAPIA CONCURRENTE

Resumen

Objetivos: Evaluar el estado nutricional de los pacientes sometidos a quimioterapia para cáncer esofágico usando subjetiva evaluación mundial (SGA) y Asociación de prealbumina a niveles de estado nutricional.

Métodos: Se realiza un estudio prospectivo en 154 pacientes con cáncer esofágico que fueron tratados con quimiorradioterapia concurrente en centro de Oncología de radiación en Huai'an First People's Hospital desde enero de 2012 a mayo de 2013. El estado nutricional de los pacientes después de recibir quimiorradioterapia concurrente fueron evaluados utilizando la herramienta de SGA. Albúmina, prealbúmina, proteína sérica total, nutrición y otros parámetros bioquímicos, incluyendo triglicéridos, colesterol total, colesterol y glucosa fueron determinados antes de empezar y después del final de la radioterapia.

Resultados: La desnutrición desarrollada en 129 (83,8%) pacientes. Según SGA resultados, 16,2%, 66,2%, y 17,6% de los pacientes fueron clasificados como a, B, o C, respectivamente. La pérdida de grasa subcutánea o atrofia muscular (odds ratio [OR] 11.522); demanda metabólica creciente / estrés (o 8.637); tobillo edema sacro, o ascitis (o -) y la pérdida de peso $\geq 5\%$ (o 3) estuvieron significativamente asociados con la malnutrición (SGA B o C; $p < 0,001$). El nivel de prealbúmina después del final de la radioterapia fue significativamente menor en los pacientes con desnutrición (17 ± 5 g / dl vs. 21 ± 5 g / dl, $p = 0,005$), pero no mostró diferencia antes de comenzar la radioterapia (24 ± 4 g / dl vs. 22 ± 5 g / dl, $p > 0,05$). Por otro lado, no hubo diferencia significativa en el plazo de otros parámetros si la nutrición fue antes de comenzar o después del final de la radioterapia ($p > 0,05$).

Conclusiones: La prevalencia de la malnutrición era alta en cáncer de esófago en pacientes sometidos a quimiorradioterapia concurrente. Los resultados sirven de base para la aplicación de la intervención en materia de nutrición para pacientes en tratamiento en los servicios de radioterapia. La prealbumina mostró relación con SGA a valorar y debe ser considerado como un biomar-

Correspondence: Xinchen Sun.
Department of Radiotherapy.
The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University.
E-mail: sunxinchen2012@163.com

Recibido: 10-I-2015.
Aceptado: 10-II-2015.

showed relation with SGA rating and should be considered as a sensitive nutritional biomarker for evaluating nutritional status of esophageal cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:2167-2173)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8596

Key words: *Malnutrition. Nutrition assessment. Subjective global assessment. chemoradiotherapy. prealbumin.*

cador sensible nutricional para evaluar el estado nutricional de cáncer esofágico en pacientes sometidos a quimiorradioterapia concurrente.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:2167-2173)

DOI:10.3305/nh.2015.31.5.8596

Palabras clave: *Malnutrición. Evaluación nutricional. Evaluación subjetiva mundial. Quimiorradioterapia. Prealbúmina.*

Introduction

Esophageal cancer is the eighth most common cancer worldwide. It is a highly lethal disease, causing more than 400,000 deaths per year. The incidence of esophageal cancer is rapidly rising. In the People's Republic of China, esophageal cancer is the fourth most common cause of mortality, with 16.77 deaths per 100,000 in 2009.

Malnutrition occurs frequently in patients with cancer. It affects cancer patients during and after radiotherapy, chemotherapy, or surgical treatment [1]. The serious consequences of malnutrition may include an increase risk of toxicity, infection, as well as decreased treatment response, compliance, quality of life [2]. Patients with esophageal cancer are among those cancer patients in whom malnutrition is the most common. Given the importance of nutritional status, screening patients at risk for malnutrition and providing a nutrition support program is of great concern. The acute reactions as results of undergoing concurrent chemoradiotherapy are associated with diverse gastrointestinal symptoms and decreased food intake, resulting in deterioration of the patient's nutritional status. Despite the frequent occurrence of nutritionally related side effects, a nutritional assessment of patients with cancer receiving radiotherapy is not routine practice in clinical departments. There has been no study as of yet investigating the prevalence of malnutrition during radiotherapy for esophageal cancer in China. This prospective study was performed to evaluate the nutritional status using SGA in patients undergoing radiotherapy for esophageal cancer.

Protein-calorie malnutrition is observed in approximately 80% of the patients with esophageal cancer [3,4]. Serum proteins provide indirect information about the visceral protein levels. Serum albumin used to be a surrogate marker of nutritional status; however, its half-life of 21 days makes it only minimally valuable. In conditions in which malnutrition develops in a short time, albumin is not a clinically relevant nutritional marker [5,6]. Another aim of this prospective study was to determine a sensitive biomarker in patients undergoing radiotherapy for esophageal cancer.

Material and Methods

Patients

Between January 2012 and May 2013, 154 patients with esophageal cancer were enrolled. These patients received chemoradiotherapy at center of radiation oncology in Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University. The criterion for enrollment was histological evidence of invasive squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus, exclusive of esophagogastric junction. Only patients with tumors of clinical stage T1N1 or T2-3N0-1 and no clinical evidence of metastatic spread, according to the International Union against Cancer (UICC) tumor-node-metastasis (TNM) classification (Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer), were enrolled. Eligible patients were 18 to 70 years of age, had an Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG) performance status score less than or equal to 2. In addition, adequate hematologic, renal, hepatic, and pulmonary function, as well as no history of other cancer or previous radiotherapy or chemotherapy was required. The study protocol was approved by the local ethics committee. All the patients gave informed written consent.

The nutritional status of each patient was assessed after the end of radiotherapy, and was determined using subjective global assessment tool.

Blood samples

Blood samples were taken from all patients for laboratory examinations such as complete blood count, serum total protein, albumin, prealbumin, glucose, and total lipid profile before beginning the treatment and after the end of the treatment. Prealbumin levels were determined by nephelometric method.

Techniques of treatment

Concurrent chemoradiotherapy

The daily fractional dose of radiation was 2Gy given five days a week; thus, the Patients received a to-