

ISSN: 2529-850X



Journal

of Negative & No Positive Results

Incluida en:



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

SUMARIO

Editorial

- 1 **Resultados negativos, cincuenta por ciento del conocimiento**
Jesús M Culebras

Original

- 3 **Can gluten contribute to degenerative and neuronal diseases? Still no evidence based results.**
Ismael San Mauro-Martín, Elena Garicano-Vilar, Luis Collado-Yurrita and María José Ciudad-Cabañas
- 13 **The power of the Hoesch test**
Juan José Nava Mateos, Vicente Gómez del Olmo, Marta Rosas Cancio-Suárez, Raquel Besse Díaz, Olivia Sánchez Sánchez, Diego Cebrian Novella, Rafael Enriquez de Salamanca Llorente.
- 19 **Alteración de los parámetros hepáticos en la esteatosis hepática no alcohólica de pacientes con síndrome metabólico**
Alicia Sahuquillo Martínez, Juan Solera Albero, José Antonio Rodríguez Montes, Ángel Celada Rodríguez, M^a Loreto Tárraga Marcos, Pilar Torres Moreno, Pedro J. Tárraga López
- 25 **Adherencia de los Urgenciólogos al protocolo de Control Glucémico de la Herramienta GLIKAL[©]**
César Carballo Cardona, Paloma Gallego Rodríguez, Laura W Alba, Miguel Zamorano Serrano, María Jesús Estévez Rueda, Cristina Fernández-Pérez
- 31 **Relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y los polimorfismos -133T>C y 56C>G del gen codificante para la ApoA5.**
Ismael San Mauro Martín, Ana María Ruiz León, Elena Garicano Vilar, Javier Andrés Blumenfeld Olivares, Eva Pérez Arruche, Esperanza Arce Delgado, María José Ciudad Cabañas, Luis Collado Yurrita
- 36 **Exercise and Body Mass Index: are those two parameters related in adults?**
Ismael San Mauro Martín, Elena Garicano Vilar, Victor Paredes Barato

Obituario

- 42 **In Memoriam Manuel Garcia Caballero (1955-2016)**
Jesús M Culebras

Journal

of Negative & No Positive Results

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

Director

JESÚS M. CULEBRAS

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

Journal of Negative and No Positive Results es una revista internacional, sometida a revisión por pares y Open Access, *Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina*, (CIF G24325037) que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia.

Journal of Negative and No Positive Results is an international rapid peer-reviewed journal, open access, *official organ of the Association for the Progress of Biomedicine (CIF G24325037)*, focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:

<http://www.jonnpr.com/Normas%20de%20publicacion%20v01%20Mayo%202016.pdf>

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v01%20May%202016.pdf>

Dirección postal

Research Centres in Nutrition and Health
Paseo de la Habana 43
28036 Madrid (España)

SopORTE editorial

Luis Vicente Vacas
C/ San Emilio 28, Bajo 1
28017 Madrid (España)

Contacto principal

contacto@jonnpr.com

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: luis.vicente@jonnpr.com

Dep. Legal: Exento según R.D. 635/2015

ISSN-L: 2529-850X

Journal

of Negative & No Positive Results

Director

JESÚS M. CULEBRAS

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

Comité Editorial

Roxana Bravo

Centro Nacional de Planeamiento Estratégico
(CEPLAN), (Perú).
insgastronomia@gmail.com

Luis Collado Yurrita

Departamento de Medicina, Universidad Complutense
de Madrid (España)
lcollado@ucm.es

Mauricio Di Silvio

Dirección de Educación y Capacitación del Hospital
General de México, (México)
disilviomauricio@gmail.com

Abelardo García de Lorenzo

acCatedrático y Director de la Cátedra de Medicina
Crítica y Metabolismo-UAM. Jefe de Servicio de
Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz-
Carlos III. Madrid. Instituto de Investigación IdiPAZ
(España)
aqdl@telefonica.net

Javier González Gallego

Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León,
(España)
jgonga@unileon.es

José Antonio Irlés Rocamora

UGC Endocrinología y Nutrición Hospital Ntra Sra de
Valme Sevilla. (España)
josea.irlés.sspa@juntadeandalucia.es

Beatriz Jáuregui Garrido

Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias)
(España)
beatrizjq86@gmail.com

Ignacio Jáuregui Lobera

Departamento de Biología Molecular e Ingeniería
Bioquímica. Área de Nutrición y Bromatología.
Universidad Pablo de Olavide. Sevilla (España)
ijl@tcasevilla.com

Arturo Jiménez Cruz

Facultad de Medicina y Psicología y Universidad
Autónoma de Baja California, (México)
ajimenez@uabc.edu.mx

Francisco Jorquera Plaza

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo Complejo
Asistencial Universitario de León (España)
fjorqueraplaza@gmail.com

Emilio Martínez de Vitoria

Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y
Tecnología de los Alimentos "José Mataix" (INYTA).
Universidad de Granada. Armilla Granada. (España)
emiliom@ionnpr.com

José Luis Mauriz Gutiérrez

Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León.
León (España)
jlmauriz@unileon.es

Juan José Nava Mateos

Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal de Madrid
(España)
navamateos@gmail.com

Pedro Luis Prieto Hontoria

Universidad SEK. Facultad de Salud y Ciencias de la
Actividad Física. (Chile)
pedro.prieto@usek.cl

Amelia Rodríguez Martín

Catedrática de Salud Pública de la Facultad de
Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz
(España)
amelia.rodriguez@uca.es

Francisco J Sánchez Muniz

Académico de Número de la Real Academia Nacional
de Farmacia. Departamento de Nutrición. Facultad de
Farmacia, Universidad Complutense de Madrid
(España)
frasan@ucm.es

Sergio Santana Porbén

Médico, Especialista de Segundo Grado en
Bioquímica Clínica, Máster en Nutrición en Salud
Pública, Profesor Asistente de Bioquímica, Editor-
Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación
y Nutrición. La Habana, Cuba
ssergito@ionnpr.com

Javier Sanz Valero

Àrea d'Historia de la Ciència. Dept. Salut Pública,
Història de la Ciència y Ginecologia. Universitat Miguel
Hernández. Sant Joan d'Alacant (España)
jsanz@umh.es

Dan Waitzberg

University of Sao Paulo Medical School (Brasil)
dan.waitzberg@gmail.com

Carmina Wanden-Berghe

Hospital General Universitario de Alicante ISABIAL-
FISABIO
carminaw@telefonica.net

Journal

of Negative & No Positive Results

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

Journal of Negative and No Positive Results es una revista internacional que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia. La revisión de los artículos se realiza por pares. La filosofía de la revista es Open Access para facilitar el acceso universal a la información publicada.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de *Journal of Negative and No Positive Results*, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. El comité editorial de *Journal of Negative and No Positive Results* podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la **Journal of Negative and No Positive Results**, con los comités de la revista, o temas actuales. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/las autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en los campos que son objeto de la revista. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

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

Revisión. Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad en los campos que son objeto de la revista.

Cartas al director. Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que realice:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, o sobre noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés en los campos que son objeto de la revista.

Extensión orientativa de los artículos				
Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Editoriales	---	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Cartas al director	---	400 palabras	1	5

NORMAS DE PRESENTACIÓN

Aspectos formales del artículo

Journal of Negative and No Positive Results publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante. Tanto para los artículos en español como en inglés se debe de incluir el resumen y las palabras clave en ambos idiomas en aquellos tipos de artículo que requieran resumen.

El texto debe presentarse en formato Word, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente, decimales mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

Journal of Negative and No Positive Results se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Adherencia a recomendaciones éticas

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.jonnpr.com>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también se podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

- Primer documento que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- Segundo documento con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar en todos los casos el título en español e inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/las autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Se recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que se publicarán los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

Carta de presentación: Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.

- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de ***Journal of Negative and No Positive Results***.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

Financiación: Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

Agradecimientos: Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

Conflicto de interés: Todos los artículos que se envíen deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/ jefe podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Resumen: En consonancia a las normas de ***Journal of Negative and No Positive Results***, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se

dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas. En los casos en que se debe incluir resumen se debe de hacer en los dos idiomas, español e inglés, en primer lugar irá el correspondiente al idioma del artículo.

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. En los casos en que se debe incluir palabras clave se debe de hacer en los dos idiomas, español e inglés, en cada caso debajo del resumen en el idioma correspondiente.

Aportación a la literatura científica: En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas. Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, y la investigación en general.

Introducción: Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

Métodos: Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

Discusión: Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por hoja.

- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

Figuras: Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

Bibliografía: La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice y entre paréntesis. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

A continuación se indican los formatos de cita según el tipo de documento que vaya a ser citado:

1. *Artículo original o revisión:*

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. año;volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

2. *Artículo original o revisión en suplemento:*

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. año;volumen(suplemento):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

3. *Artículos pendientes de publicación:*

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. (pendiente de publicación aceptado "fecha de aceptación")

4. *Libros y monografías:*

Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

5. *Capítulo de libro:*

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

6. *Informe científico o técnico:*

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

7. *Tesis doctoral:*

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

8. *Documentos legales:*

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen(número): página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Journal

of Negative & No Positive Results

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL

Editorial policy

Journal of Negative and No Positive Results is an international open-access peer-reviewed journal, focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

Articles should be submitted through the online management system. Manuscripts should be prepared according to the latest version of the International Committee of Medical Journal Editors' recommendations (available at <http://www.icmje.org>), and comply with the guidelines outlined therein. Failure to observe these requirements and instructions will inevitably result in a delay in the editorial process and could even result in rejection of the manuscript.

Furthermore, any works submitted that do not follow these guidelines will be sent back to their respective authors, so that they can amend any issues detected, before the editorial process can go on.

Submitted articles must be original and unpublished, and should not be under review in any other journal.

All manuscripts will be subjected to a standard anonymous peer review process. The editorial board shall send every author the reviewer's anonymous report, and they should respond in accordance with the recommendations received. Only then the manuscript will be approved. The editorial board reserves the right to reject any original work that they consider to be unsuitable and to propose any necessary amendments. The letters to the editor may be approved directly by the editor, upon report from the editorial board. Authors who consider an urgent publication of their work to be very important should specify this in their covering letter, including an appropriate justification. Based on the editorial board's judgment, these works shall undergo a priority review process. The statements and opinions expressed in the articles, including possible errors or falseness, are the sole responsibility of their author/s.

Approved articles become the property of *Journal of Negative and No Positive Results*, and they should not be partly or fully reproduced without their permission. Once their work is published, authors sign over exclusive rights to *Journal of Negative and No Positive Results* for the publication, reproduction, distribution, translation and public communication (in any media or format – audio, video, electronic files, etc.) of their work. Authors also grant *Journal of Negative and No Positive Results's* editorial board the right to include their article in national and international indexes or databases. A letter signing over rights to *Journal of Negative and No Positive Results* shall therefore be issued and sent, together with the original work via the online manuscripts management system.

Types of articles and length

Editorial. It may have a scientific or a professional focus based on topics related to the journal's scope, or even on current issues. An editorial may also be published on the author's/s' request and assessed by the editorial board (we recommend prior consultation with the journal's editor/director).

Original. Quantitative or qualitative research related to any aspect of investigation in the fields object of the journal. This type of article should include a brief text before the Introduction explaining the contribution of the study to scientific literature, so that a general outlook of the most relevant content can be offered to the readers (see delivery procedure, second document, contribution to scientific literature).

Original brief. Same features as Original publications but, published in a more concise way.

Review. Review work, preferably systematic, with or without meta-analysis, on relevant and up-to-date issues in the field object of the journal.

Letter to the Director. This section shall include any brief communication commenting on:

- Comments on an article previously published in the journal. Priority will be given to letters making reference to articles that have appeared in the previous edition of the journal and will therefore be published first.
- Comments on the editorial line of the journal, also comments related to current scientific issues, as long as they convey a clear interest in the fields object of the journal.

Recommended manuscript length				
<u>Type of article</u>	<u>Abstract</u>	<u>Text</u>	<u>Tables and figures</u>	<u>References</u>
Editorial	---	2.000 words	1	10
Original	250 structured words	3.500 words	6	30
Original brief	150 structured words	2.000 words	3	15
Review	300 structured words	6.000 words	6	150
Letter to the Editor	---	400 words	1	5

Presentation of manuscripts

Formal aspects of the article

Journal of Negative and No Positive Results publishes articles in Spanish and English. When submitted in English, the article must be previously reviewed by an English native speaker and it should always include abstract and keywords both in Spanish and English if required by type of article.

Text files should be sent in Word format, keeping an interline spacing of 1.5 in all sections, 2 centimeters margins and page numbering in the lower-right hand corner of the page. Abbreviations should be avoided in the title and abstract of the work. The first time an abbreviation appears in the text it must be preceded by the complete term it refers to, except in the case of metric units, which will be expressed in the International System of Units. Decimal figures should be separated from units using a comma and thousands should be indicated using a full stop (for articles in English). Articles in English should follow the corresponding punctuation marks (using a full stop for units and a comma for thousands).

Recommendations for publishing

Journal of Negative and No Positive Results adheres to the International Committee of Medical Journal Editors' latest version of Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (official version available at: <http://www.icmje.org/>).

When reporting clinical trials, the guidelines by the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, should be followed (available at: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>); the author/s must be registered under the Spanish registry of clinical studies (the identification code must be stated in the article to be published).

Adherence to ethical recommendations

Before any studies are sent in and whenever humans or animals are involved in the tests, previous evaluation and authorization from research or clinical trials committees must be obtained as well as confirmation of adherence to the basic principles of the *World Medical Association's* Helsinki Declaration (text available at: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

More specifically, it should be stated that patient's data were collected after signing an informed consent form whenever necessary. Furthermore, authors must state that they followed all the established protocols, from their respective health centres, to gain access to the clinical histories data in order to carry out this type of research/dissemination aimed at the scientific community. Each and every one of these conditions should be clearly detailed in the Methods section.

Submission procedure

Articles must be submitted online via the Website <http://www.jonnpr.com>, where all the information regarding the submission of works can be found. It is also possible to follow and track the status of submitted works through this Website.

Articles should be uploaded onto the system in several files:

- The first document should include the title page, a covering letter, an authorship statement, funding, acknowledgments and conflicts of interest.
- The second document should include the main body of text (abstract and key words, introduction, methods, results, discussion, references, tables and figures captions).
- Figures.

Detailed instructions can be found in the online submission system.

Review process: After reviews are received, authors should return, together with the revised version, a detailed explanation of all edits and changes incorporated (following recommendations by the experts' reports and those from the journal's editorial board).

First document

Title page: It should include the manuscript title, authors' information and their affiliations, the name and address of the corresponding author, the abstract word count and manuscript word count.

The title provides an accurate and concise description of the article, in one single sentence (generally no more than 15 words). Acronyms, codes and symbols which are not of common use should be avoided.

Title into English and Spanish must be included.

Authors will state their name (unabbreviated) followed by one (or two) surnames. The authors' institutional address should be specified on the next line. Authors' academic degrees/categories are not to be included. Group authorship requirement must be taken into account. We recommends authors define their "bibliographic name" with a single surname (two surnames linked by a hyphen where necessary), in order to prevent any possible confusion in the bibliographic references databases. Authors who include two surnames when sending the manuscript should be aware that both surnames will be published the heading of the article; the reference with the two surnames will be sent to the databases where it is indexed, and the journal shall bear no responsibility for possible confusions with subsequent references to the author.

The title page should list the corresponding author's name, complete address, phone number and e-mail. If approved, the postal address and e-mail will be shown on the first page of the article.

Word counts should be indicated specifying the number of words in the abstract in Spanish and English, and the total word count of the main text (first page, abstract, references, tables and figures excluded).

Cover letter: It should include a short paragraph presenting the main message of the article, its contribution to previous knowledge, its originality and relevance. The cover letter must state:

- The type of article, notwithstanding the final decision of the journal's editorial board.
- That the work has not been previously published, and it is not being reviewed by any other journal.
- That the appropriate permission to reproduce material that has already been published (if it is the case) has been obtained and that those permissions will be submitted to the journal once the work is accepted for publication.

- Indication and justification, when necessary, for the need to process the publication quickly due to the special relevance of the emerging data or because the data may rapidly become obsolete.

A statement indicating compliance with the journal's guidelines must also be included. This section should include declarations regarding any possible works that could be considered redundant, as well as any other occurrence that could be of relevance to the Editor in chief of ***Journal of Negative and No Positive Results***.

Statement of authorship: This section should include a paragraph that clearly specifies the contributions from each one of the authors, both the research work and preparation of the manuscript. The standard requirements for submitting manuscripts to scientific journals establish that authorships must be based on a substantial contribution, simultaneously granted to:

- The conception and design of the work, data collection or analysis, and interpretation.
- The writing of the article or its critical review through important intellectual contributions.
- The approval of the final version for publication.

All of these conditions must be fulfilled, as the exclusive participation in certain limited tasks such as the search for and collection of funds, the collection of data, or the statistical analysis, does not justify the authorship, neither does the general supervision of the work. The responsible author in charge must guarantee that all participants included fulfill the authorship criteria and that no one fulfilling the criteria is excluded.

Funding: Financial and material support to the study must be acknowledged, indicating the supporting body, agency, institution or company, as well as the project, agreement or contract number. In the event that no external funding is received, "No financial support was received for this study" should be stated.

Acknowledgements: This section may include the names of those individuals who are not eligible for authorship, but who have contributed to the study or to the article. Individuals or institutions having supported the study through their work or funding may equally be mentioned here. Individuals mentioned in the acknowledgements section must be informed and give their approval before being included in this section.

Conflicts of interest: All articles submitted must be accompanied by a declaration of any possible conflicts of interest from each one of the signatories. Conflicts of interest may be derived from work, research, financial relationship or moral issues. When submitting their manuscript, authors must indicate in writing the existence of any of these conflicts. The Editor in chief may require authors, affected by the conflict of interest, to extend upon or go into further detail whenever appropriate. It should also be explicitly stated in the article when there are no conflicts of interest by stating "No conflict of interest". The inclusion of this information is a *condicio sine qua non* for all of the types of articles previously described to be considered by the editorial board.

Second document (main body of the article)

Abstract: According to ***Journal of Negative and No Positive Results's*** guidelines some works must have an abstract (see section on types and length of articles). When a structured abstract is required, it should include the following sections: objective, method, results, conclusions. The abstract should 1) work as a substitute for the text when the latter is not available; 2) be developed in concise terms, with reference to the main ideas of the article; 3) not include references, materials or data which are not mentioned in the main text; 4) not use abbreviations. Abstracts should be written in both, Spanish and English, presenting first the one that corresponds to the main language of the article.

Key words: Three to ten key words are to be included at the end of the Abstract; these words will serve to identify the content of the work for its inclusion in indexes and databases. Unless it is not feasible, the key words should match the indications from the *Medical Subject Headings* (MeSH)

proposed by the *U.S. National Library of Medicine*, which are available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Key words should be written in both, Spanish and English, presenting first the one that corresponds to the main language of the article.

Contribution to scientific literature: Original articles should include a brief text explaining the contribution of the study, so that readers can have a general view of the most relevant contents. The content of the abstract must not be copied here. Abbreviations should not be included. It is advisable to include the following information:

- Description (200 characters maximum) detailing the contribution of the study to existing knowledge.
- A second paragraph (200 characters maximum) will explore the implications of the findings for future research.

Introduction: It must be as brief as possible, trying to justify the need for the presented work. The subject should be focused on current data. Only essential references should be included, mainly current topics, according to their relevance in relation to the aims of the study. It should not include data or conclusions from the published work. The last paragraph of the introduction will explain the work's objective/s.

Methods: This section should state the field of research, the period or duration, the characteristics of the series studied, the selection criteria and the techniques applied, with a precise description of how the study was carried out, the study design, inclusion and exclusion criteria, treatment guidelines, statistical analysis, etc., and it must include sufficient details for the repetition of the study based on the given information. In the case of reviews, we strongly recommend describing the references search, the inclusion and exclusion criteria, the method of quality assessment for the evidence found and the techniques used to assess the results.

Results: Description of the findings obtained with the materials and methods referred, detailing both positive and negative outcomes. Data can be mentioned in the text, or as tables and figures. The text must not include repeated data from the tables or figures. Only important observations will be highlighted or summarized, always in line with the study objective.

Discussion: Interpretation of the results, highlighting new and important aspects of the study and the conclusions derived from them. This section must establish the association of the observations described with other relevant studies. Authors may give their own opinions on the subject. This section should also include a discussion on the meaning and practical application of the results; the considerations of a possible inconsistency in the methodology and the reasons justifying the validity of the results; the association with similar publications and a comparison of the agreement and disagreement areas, together with indications and guidelines for future research. The discussion however should not become a review of the subject, with a repetition of concepts already presented in the introduction. A repetition of the study results should also be avoided. Also to be avoided are speculative statements and those without a solid basis on data.

Tables: Tables must be presented in separate pages including:

- Table numbering with Arabic numbers, corresponding to the numbering cited in the text.
- Heading at the top of the table and abbreviations or acronyms at the bottom.
- Just one table per page.
- Each column should have a heading. The content should be self-explanatory and included data should not be repeated in the text or in other tables or figures. The journal will admit tables occupying a maximum extension of one page. Therefore, in the case of very large tables, these will be divided in several parts, indicating it is a continuation for each of those parts.
- When including a statistical study, the table will show a footnote indicating the technique used and the level of signification, if it is not included in the text of the table itself.

Figures: Figures should include all kind of non-tabular material (morphology, algorithms, histograms, graphics, etc.) and should be cited consecutively in the text. Figures should be of an adequate resolution and high quality, with an arrow indicating the upper most section when they lack text. The legends or figures captions should be written on a separate page in the article file, after the tables, indicating their respective number in Arabic numerals. When pictures of patients are included, they should be shown in such a manner that the subjects cannot be identified.

References: References will be presented following the order of appearance in the text, tables or figures, with the corresponding correlative numbering in Arabic characters. When a reference citation is placed by a punctuation mark, the citation will precede the mark. In the text, numerals will keep a superscript format. References will be written as standard text, not as foot notes or final notes. Specific codes of programs for the processing of literature and references will not be accepted. Citations of journals in Spanish will maintain diacritical marks even if these are not kept as such in databases.

Only works with some relation to a specific section of the manuscript will be cited, and the authors will be responsible for an adequate bibliographic review of the existing knowledge within the subject of investigation. Reviewers will specifically check that every relevant reference has been taken into account.

Personal communications and unpublished data shall not be cited, but instead they will be referred to in the text. Original works accepted, but not published yet, may be included in the bibliographic references, with specification of the name of the journal, followed by the mention “accepted for publication” and the date of acceptance. In the case of articles previously published in digital media, the date of publication shall be indicated.

When citing, format and style “uniform requirements for manuscripts sent to biomedical journals” must be followed strictly, available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

The journals’ abbreviations should follow those listed in the *US National Library of Medicine*, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>. When the journal is not included in database, the complete name of the journal should be written with no abbreviations.

The following reference formats are listed according to the type of document to be cited:

1. *Original article or review:*
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. Year;volume(number): first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.).
2. *Original article or review in supplements:*
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. Year;volume(supplement): first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.).
3. *Articles awaiting publication:*
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. (*awaiting publication* accepted “approval date”)
4. *Books and monographies:*
Author/s. Title. Edition. Place of publication: editorial; year.
5. *Chapter of a book:*
Author/s. Title of the chapter. In: Editor/s of the book. Title of the book. Edition. Place of publication: editorial; year.
6. *Scientific or technical report:*
Author/s. Title of the report. Place of publication: institution, publishing or sponsoring agency; year.
7. *Doctoral thesis:*
Author. Title. Edition. Place of publication: editorial; year.
8. *Legal documents:*
Title of the legal document. Name, number, (publication date) of the publication.

9. *Digital material:*

Original article or review of the digital journal:

Author/s. Title. International abbreviation of the journal [Internet journal]. Year [consultation date];volume(number):first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.)*. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

*When no numbering is available, there should be an indication of the approximate number of screens

Monography on the internet:

Author/s. Title [Internet monograph]. Edition. Place of publication: editorial; year [date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Web page:

Author/s. Page title [Web page]. Place of publication: Editor; Date of creation [Date of update; Date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Internet database:

Institution/author. Title [Internet database]. Place of publication: Editor; Date of creation [Date of update; Date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Journal

of Negative & No Positive Results

Sumario

Volumen 1. Número 1.
Junio 2016

Editorial

- 1 **Resultados negativos, cincuenta por ciento del conocimiento**
Jesús M Culebras

Original

- 3 **¿Contribuye el gluten a las enfermedades degenerativas y neuronales? Sin resultados basados en la evidencia.**
Ismael San Mauro-Martín, Elena Garicano-Vilar, Luis Collado-Yurrita and María José Ciudad-Cabañas
- 13 **El poder del test de Hoesch**
Juan José Nava Mateos, Vicente Gómez del Olmo, Marta Rosas Cancio-Suárez, Raquel Besse Díaz, Olivia Sánchez Sánchez, Diego Cebrian Novella, Rafael Enriquez de Salamanca Llorente.
- 19 **Alteración de los parámetros hepáticos en la esteatosis hepática no alcohólica de pacientes con síndrome metabólico**
Alicia Sahuquillo Martínez, Juan Solera Albero, José Antonio Rodríguez Montes, Ángel Celada Rodríguez, M^a Loreto Tárraga Marcos, Pilar Torres Moreno, Pedro J. Tárraga López
- 25 **Adherencia de los Urgenciólogos al protocolo de Control Glucémico de la Herramienta GLIKAL[©]**
César Carballo Cardona, Paloma Gallego Rodríguez, Laura W Alba, Miguel Zamorano Serrano, María Jesús Estévez Rueda, Cristina Fernández-Pérez
- 31 **Relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y los polimorfismos -133T>C y 56C>G del gen codificante para la ApoA5.**
Ismael San Mauro Martín, Ana María Ruiz León, Elena Garicano Vilar, Javier Andrés Blumenfeld Olivares, Eva Pérez Arruche, Esperanza Arce Delgado, María José Ciudad Cabañas, Luis Collado Yurrita
- 36 **Ejercicio e Índice de Masa Corporal: ¿están relacionados estos dos parámetros en adultos?**
Ismael San Mauro Martín, Elena Garicano Vilar, Victor Paredes Barato

Obituario

- 42 **In Memoriam Manuel Garcia Caballero (1955-2016)**
Jesús M Culebras

Journal

of Negative & No Positive Results

Content

Volume 1. Issue 1.
June 2016

Editorial

- 1 **Negative results, fifty per cent of knowledge**
Jesús M Culebras

Original

- 3 **Can gluten contribute to degenerative and neuronal diseases? Still no evidence based results.**
Ismael San Mauro-Martín, Elena Garicano-Vilar, Luis Collado-Yurrita and María José Ciudad-Cabañas
- 13 **The power of the Hoesch test**
Juan José Nava Mateos, Vicente Gómez del Olmo, Marta Rosas Cancio-Suárez, Raquel Besse Díaz, Olivia Sánchez Sánchez, Diego Cebrian Novella, Rafael Enriquez de Salamanca Llorente.
- 19 **Alteration of liver parameters in non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome**
Alicia Sahuquillo Martínez, Juan Solera Albero, José Antonio Rodríguez Montes, Ángel Celada Rodríguez, M^a Loreto Tárraga Marcos, Pilar Torres Moreno, Pedro J. Tárraga López
- 25 **Adherence of Emergency Physicians to clinical guidelines for hyperglycemia using a specific computing tool (GLIKAL®)**
César Carballo Cardona, Paloma Gallego Rodríguez, Laura W Alba, Miguel Zamorano Serrano, María Jesús Estévez Rueda, Cristina Fernández-Pérez
- 31 **The relation between plasmatic triglycerides levels and polymorphisms - 133T>C and 56C>G of ApoA5 codifying gene.**
Ismael San Mauro Martín, Ana María Ruiz León, Elena Garicano Vilar, Javier Andrés Blumenfeld Olivares, Eva Pérez Arruche, Esperanza Arce Delgado, María José Ciudad Cabañas, Luis Collado Yurrita
- 36 **Exercise and Body Mass Index: are those two parameters related in adults?**
Ismael San Mauro Martín, Elena Garicano Vilar, Victor Paredes Barato

Obituary

- 42 **In Memoriam Manuel Garcia Caballero (1955-2016)**
Jesús M Culebras



Editorial

Artículo español

Resultados negativos, cincuenta por ciento del conocimiento

Negative results, fifty per cent of knowledge

Jesús M Culebras

*De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León.
Director de Journal of Negative & No Positive Results (España)*

Los resultados negativos o, simplemente, los que no aportan nada adicional son, en ocasiones, más complejos de diseminar que los positivos. Por una parte, al investigador puede resultar frustrante en cierto modo que su trabajo le haya conducido a un resultado negativo cuando, en el planteamiento inicial de su experimento, trataba de ver acciones que enriquecieran el conocimiento. Los trabajos patrocinados por la Industria, en principio, hay que asumir que se desenvuelven en un clima de absoluta imparcialidad e independencia por parte de los investigadores. Así debe constar de manera explícita en cualquier contrato o proyecto de investigación, porque lo marca la ley. Pero es entendible que los objetivos de la investigación aplicada buscan nuevos hitos y los resultados negativos pueden ser, a la vista de la orientación buscada por los estudios, decepcionantes. A los comités editoriales de revistas les atrae mucho más comunicar nuevos resultados o hallazgos que informar de la negatividad o no positividad de los mismos.

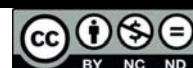
Así las cosas, en los tres eslabones en que asienta la investigación, investigador, patrocinador y diseminador de resultados, se tropieza con rémoras para publicar. El resultado final es que, en ocasiones, los resultados negativos no llegan a publicarse o lo hacen con demora, lo cual repercute negativamente en el conocimiento general, manteniendo a veces posiciones que deberían modificarse a la vista de la negatividad de los hallazgos y, en otras circunstancias, induciendo inversiones económicas adicionales, para seguir analizando resultados, que no se harían si se difundiera lo ya descubierto.

El *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), conocido clásicamente como el “grupo Vancouver” establece en su apartado IIIA la obligación de publicar los resultados negativos. Los editores de revistas deben considerar siempre la publicación de los estudios correctamente planteados sobre temas relevantes, sean los resultados negativos (esto es, que confirman la hipótesis null) o positivos (que rechazan la hipótesis null). No publicar resultados de experimentos que confirman la hipótesis null contribuye grandemente al sesgo de las publicaciones. Sucede a veces que un resultado aparentemente negativo es en realidad no concluyente, es decir, no positivo; esto complica aún más el proceso de la información, porque aporta poco al conocimiento y consume recursos editoriales. La biblioteca Cochrane tiene una sección dedicada a publicar ensayos con resultado no concluyente.

Puede suceder que investigadores interesados en un mismo proyecto, de la misma institución o de diferentes organismos, obtengan resultados dispares. Una vez más, esta circunstancia consume recursos editoriales y, lo que es peor, puede confundir a los lectores. La situación de los editores se torna difícil y han de buscar un equilibrio exquisito entre las partes para que la información no quede sesgada. El apartado II.D 4.a del documento de ICMJE establece los pasos a seguir cuando la disparidad de resultados se basa en el análisis o en la interpretación de los resultados: ambas versiones deben ser publicadas y la disparidad debe ser anunciada en la carta de presentación, a partir de la cual, si se estima oportuno, el equipo editorial puede hacer alguna observación o nota o escribir un editorial sobre el asunto. Cuando la disparidad radica en opiniones distintas basadas en cómo se hicieron las cosas o se analizaron, entonces el editor debe abstenerse de publicar el trabajo en tanto se resuelva el desencuentro. Esa tarea no es misión de la revisión

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: doctorculebras@gmail.com (Jesús M. Culebras).

Recibido el 10 de mayo de 2016; aceptado el 14 de mayo de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

por pares. Si la disparidad de criterios alcanza cotas de mala fe o fraude, el equipo editorial tiene obligación de denunciar los hechos ante las autoridades competentes, avisando previamente a los autores. (Apartado III.D.4. b.)

Todos los artículos involucrados en las situaciones relatadas más arriba son susceptibles de ser publicados en la revista *Journal of Negative and No Positive Results*, órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina, que hoy estrenamos. Creemos que el nicho de la información negativa o no positiva está insuficientemente cubierto y, por ello, somos optimistas en cuanto a nuestra gestión futura.

Juega a nuestro favor el cambio habido en la difusión de la ciencia, del papel a la electrónica. Antaño, los temas se agrupaban geográficamente en las revistas, estando cada una especializada en sus propios asuntos. Hoy las cosas son distintas. Lo que se publica en una revista se vuelca inmediatamente a la web donde se recupera a través de palabras clave que se refieren al tema, autores o cualquier otro asunto, pasando a ultimo plano el nombre de la revista que lo vehiculiza. En este sentido concebimos que la información científica actual aparece en una macro revista, única, que está alojada en las diferentes bases de datos, siendo la misión de las revistas convencionales y de los equipos editoriales el de mero vehículo de los artículos. Debido a la circunstancia de destinar nuestra revista a artículos con resultados negativos o no positivos no aspiramos a tener clientes habituales pero sí a servir a los científicos de todas las especialidades, cuya última misión es determinar si sus hipótesis son respondidas positiva o negativamente en sus experimentos. Por tanto, nos corresponde vehiculizar el cincuenta por ciento de toda la información. Esperamos dar un buen servicio a la comunidad científica.



Original
Artículo inglés

Can gluten contribute to degenerative and neuronal diseases? Still no evidence based results.

¿Contribuye el gluten a las enfermedades degenerativas y neuronales? Sin resultados basados en la evidencia.

Ismael San Mauro-Martín^{1,2}, Elena Garicano-Vilar¹, Luis Collado-Yurrita² and María José Ciudad-Cabañas²

¹ CINUSA Group. C/ Artistas, 51. 28020, Madrid, Spain.

² Medicine Department, Complutense University of Madrid. Plaza Ramón y Cajal. 28040, Madrid, Spain.

Abstract

Introduction: Gluten not only affects humans by causing celiac disease or non-celiac sensitivity to gluten, but also contributes to other pathologies associated with glycoproteins. Gluten can cause neurologic damage through a combination of cross-reactive antibodies, complex immune diseases, and direct toxicity.

Aim: The aim of our study is to review scientific literature related to gluten ingestion in neuronal and mental pathologies, and to analyse the evidence that supports this hypothesis. Several search strategies were designed, including PubMed and other scientific databases, and combining keywords according to the study, aiming to the highest-quality scientific evidence possible.

Results: Patients suffering from ataxia, schizophrenia, bipolar disorder, anxiety and mental disorder, or headache due to gluten, have experienced significant relief of their symptoms after being on a gluten-free diet. It has also been suggested that the peptides of both gluten and casein can play a role in the origin of autism. The cause of neurologic symptoms is not known but it has been suggested that the autoimmunity resulting of the molecular mimicry between gliadin and proteins, of the nervous system has a relevant role.

Conclusion: There is a possible association between progressive cognitive deterioration and gluten. Removal of gluten from the diet has improved or stabilized the cognitive condition of studied patients.

KEYWORDS

Antigliadin; Autism Spectrum Disorder; Bipolar disorder; Gluten; Neurologic disease; Review; Schizophrenia.

Resumen

Introducción: El gluten no sólo afecta a los seres humanos causando la enfermedad celíaca o la sensibilidad al gluten no celíaca, sino que también contribuye a otras patologías asociadas con las glicoproteínas. El gluten puede causar daño neurológico a través de una combinación de anticuerpos de reacción cruzada, de enfermedades inmunitarias complejas, y mediante toxicidad directa.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio es revisar la literatura científica relacionada con la ingestión de gluten en patologías neuronales y mentales, y analizar la evidencia que apoya esta hipótesis. Varias estrategias de búsqueda fueron diseñadas, incluyendo PubMed y otras bases de datos científicas, combinando palabras clave según el estudio, en busca de pruebas científicas el mayor grado de evidencia posible.

Resultados: Los pacientes que sufren de ataxia, esquizofrenia, trastorno bipolar, ansiedad y trastorno mental o dolor de cabeza debido al gluten, han experimentado un alivio significativo de los síntomas después de seguir una dieta libre de gluten. También se ha sugerido que los péptidos tanto de gluten como de caseína pueden desempeñar un papel en el origen del autismo. La causa de los síntomas neurológicos no se conoce pero se ha sugerido que la autoinmunidad resultante de la mímica molecular entre gliadina y proteínas, del sistema nervioso, tiene un papel relevante.

Conclusión: Existe una posible asociación entre el deterioro cognitivo progresivo y el gluten. La eliminación del gluten de la dieta ha mejorado o estabilizado la condición cognitiva de los pacientes estudiados.

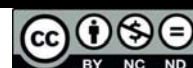
PALABRAS CLAVE

Antigliadina; Trastorno del Espectro Autista; Trastorno bipolar; Gluten; Enfermedad neurológica; Review; Esquizofrenia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcollado@med.ucm.es (Dr. Luis Collado).

Recibido el 2 de mayo de 2016; aceptado el 10 de mayo de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Abbreviations

- AA; antigliadin antibodies
- ASCA; anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibodies
- ASD; autism spectrum disorder
- CD; celiac disease
- GABA; gamma-aminobutyric acid
- GFD; gluten free diet
- NASPGHAN; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
- IgA; immunoglobulin A
- IgG; immunoglobulin G
- NCGS; non-celiac gluten sensibility
- tTG; tissue transglutaminase

Contribution to scientific literature

The contribution of this work is a comprehensive review of the scientific literature about gluten and how it can modulate and be implicated in neurological diseases. It is of great interest for researchers and general population and society, and therefore the manuscript would be of interest to Journal of Negative & No Positive Results.

Introduction

Gluten is a glycoprotein formed by two other glycoproteins: gliadin and glutenin. These glycoproteins are found in some cereals of usual consumption, such as wheat, barley, rye, and in other cereals of a less frequent consumption, like spelt (dinkel wheat) or triticale (hybrid of wheat and rye)⁽¹⁾. The *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) also includes in this list the following grains or derivatives: bulgur, couscous, durum wheat, emmer wheat, flour, farro, graham flour, khorasan wheat, matzo, panko, seitan, semolina, udon, wheat seed and wheat starch⁽²⁾.

Although a number of studies relate some toxicity and allergen to gluten, it is of broad use on food industry due to its physical and chemical characteristics, giving great viscosity to food cooking. Nowadays, the use of cereals worldwide for 2013-2014 is expected to reach 2.42 billion tons⁽³⁾.

While less than 2% of the world's population has been diagnosed with celiac disease (CD) or wheat allergy (previously it was only considered to be 1%)⁽⁴⁻⁶⁾, more than 6% can suffer from non-celiac sensibility to gluten (NCSG)⁽⁷⁾. A wide range of the existing market for this demand can respond to the fact that the consumers simply feel better avoiding gluten in their diet⁽⁷⁾. The prevalence of disruptions related to gluten, including CD, is increasing. Pathologies traditionally distant from an aetiology or treatment for a gluten-free diet (GFD) are nowadays rising on internet and it is not difficult to find recommendations to several diseases which are easily accessible to society without any control or supervision. The profound rate of changes in human life provokes that the environmental factors⁽⁸⁻⁹⁾, instead of the changes on human genetics, can probably be considered as the cause for this aetiology. According to *U.S News and World Report* estimations, between 15% and 25% of the consumers are accustomed to buy free-gluten products, which increased the sale of this products considerably in 2012⁽¹⁰⁾. Although a GFD is recommended for this kind of disorders and many consumers believe that it is healthier, it has been proved that this is not always the case or that the scientific evidence is sometimes contrary to this belief⁽⁷⁾.

But gluten does not only causes in humans CD or NCSG. It also interferes in other pathologies sensible to glycoprotein, such as neurological diseases, indicating the evidence of the positive effect associated to the removal of gluten from a patient's diet. Gluten can cause neurological damage through a combination of antibodies of crossed-reaction, causing complex immune diseases and direct toxicity⁽¹¹⁾. These effects on the nervous system include: cerebellar ataxia, underdevelopment, learning problems, migraine and headache⁽¹¹⁾. A wide range of symptoms and neuropsychiatric disorders have also been associated with sensitivity to gluten, such as anxiety, depressive disorder and schizophrenia⁽¹²⁾.

Objectives

- Our aim is to review scientific literature related to the ingestion of gluten in psychiatric-neuronal disorders, and to analyse the evidence that supports this hypothesis.
- It is not the aim of this study to review literature related to these disease: celiac or wheat-allergy, at the same time.

Methods

Search strategy:

The present study is a systematic review. It focuses on reviewing scientific literature about gluten (ingestion and sensibility) in different neuronal diseases. Thus, a bibliographic search has been made on PubMed's data base and other scientific data bases (Scielo, Embase).

The studies undertaken on gluten and neuronal diseases were systematically reviewed in September 2015. The search was done by two independent researchers who subsequently corroborated the results found. The exact electronic search strategy is outlined in Figure 1, below.

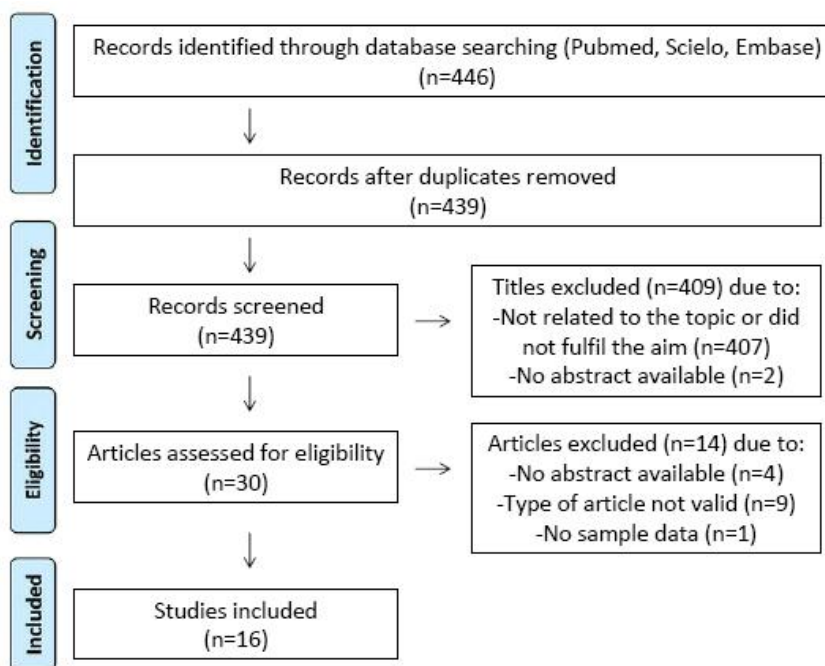


Figure 1: PRISMA diagram of literature search strategy and meta-analysis and its results.

Search terms:

In order to recover the most relevant studies, several search strategies were designed, combining keywords according to the study that was aimed for, with the highest scientific evidence possible. The search strategy was as follows: (("glutens"[MeSH Terms] OR "glutens"[All Fields] OR "gluten"[All Fields]) AND ("cognitive"[MeSH Terms] OR ("cognitive"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]. Following this process, the same search strategy was taken for the other descriptors ("neurologic", "neuro*", "mental", "schizophrenia", "depressive", "depression", "anxiety", "cephalea/headache", etc.).

Inclusion/Exclusion criteria:

The following types of studies were included: related to the aims, case reports, clinical trial, clinical trial, phase I, clinical trial, phase II, controlled clinical trial, multicenter study, observational study, overall, pragmatic clinical trial, randomized controlled trial, twin study, humans.

The exclusion criteria were as follows: duplicated studies or non-related with the topic, studies that reported presence of CD in patients, controversial biomarkers to get and support results or conclusions, reviews, opinions, expert's opinions, letters, conference papers and editorial papers.

Results

Search results:

A total of 446 articles were retrieved in this systematic review. After reading all the articles we were led to the exclusion of 430 of them for not following the proposed criteria. Thus, only 16 studies were considered legible for systematic review and have been included after a double revision. The characteristics of those, directly related with gluten and neuronal diseases are described in Table 1.

Table 1. Characteristics of gluten and neuronal diseases related studies included in the literature review and meta-analysis.

AUTHORS	YEAR	METHODOLOGY	N SAMPLE	PATHOLOGY	CONCLUSION	POSITIVE RESULTS	EVIDENCE
1. Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, et al. [16]	2015	Cross-sectional study	166	Schizophrenia	They found striking correlations in the levels of IgG response to dietary proteins between serum and cerebrospinal fluid (CSF) of schizophrenia patients, but not controls; and the CSF-to-serum albumin ratio, was significantly elevated in cases compared to controls. Thus, the selective diffusion of wheat gluten antibodies between serum and CSF in schizophrenia may be the function of a low-level anatomical barrier dysfunction.	Yes	2+
2. Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL, et al. [24]	2015	Cross-sectional study	288	Autism	Children receiving gluten/casein-free diet had similar micronutrient intake but were more likely to use supplements (78% vs 56%; P=0.01).	Yes	2+
3. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, et al. [26]	2015	Double-blind, placebo-controlled challenge trial	14	Autism	Being placed on a gluten/casein-free diet did not have statistically significant effects on measures of physiologic functioning, behavior problems, or autism symptoms.	No	2+
4. Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, et al. [29]	2014	Randomised clinical trial	22	Depression	Short-term exposure to gluten specifically induced current feelings of depression with no effect on other indices or on emotional disposition. Patients with non-coeliac gluten sensitivity feel better on a gluten-free diet despite the continuation of gastrointestinal symptoms.	Yes	2+
5. Herbert MR, Buckley JA. [23]	2013	Case report	1	Autism and epilepsy	Placed on a gluten-free, casein-free, ketogenic diet, the child showed marked improvement in autistic and medical symptoms. The child's Childhood Autism Rating Scale score decreased from 49 to 17, representing a change from severe autism to nonautistic, and her intelligence quotient increased 70 points. The child was essentially seizure free and the electroencephalogram showed only occasional 1-1.5 second spike-wave activity without clinical accompaniments.	Yes	3

Table 1 (cont.). Characteristics of gluten and neuronal diseases related studies included in the literature review and meta-analysis.

AUTHORS	YEAR	METHODOLOGY	N SAMPLE	PATHOLOGY	CONCLUSION	POSITIVE RESULTS	EVIDENCE
6. Carr AC. [30]	2012	Case report	1	Depression	Placed back onto a strictly gluten-free diet and within 1 week the overall mood had improved significantly and suicidal statements were no longer verbalised. Depression, anger, fatigue, tension and confusion scores (Profile of Mood States) dropped, while vigour score rose, following her placement on the gluten-free diet.	Yes	3
7. Oztas E, Ozin Y, Onder F, et al [32]	2010	Case report	1	Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome	After being advised a therapeutic trial of gluten free regimen, because of equivocal findings associated with celiac disease, his syndromes' symptoms were not resolved.	No	3
8. Mittelbronn M, Schittenhelm J, Bakos G, et al. [28]	2010	Case report	1	Ataxia and dementia	Results, showing an absence of B- or plasma cells but multiple CD8(+) as well as granzyme B and perforin expressing cells in ataxia-associated brain areas, suggested that there are also prominent cytotoxic effects in neuropathogenesis after gluten ingestion.	Yes	3
9. Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, et al. [18]	2010	Observational study	62	Schizophrenia	An association between the anti-gliadin immune response and anti-TG2 antibody or HLA-DQ2 and -DQ8 markers was not found in individuals with schizophrenia. In addition, the majority of individuals with schizophrenia and anti-gliadin antibody did not exhibit antibody reactivity to deamidated gliadin peptides.	No	2-
10. Pascual J, Leno C. [27]	2005	Case report	1	Migraine and idiopathic epileptic fits	Daily headaches returned to one every two to three months after stopped taking biscuits made of enriched wheat flour (51%), whole wheat flour (11%), vegetable oils, sugar, raising agents (sodium bicarbonate and tartaric acid) and salt.	Yes	3
11. Serratrice J, Disdier P, Kaladjian A, et al. [31]	2002	Case report	1	Down's syndrome	After 12 months of gluten-free diet a spectacular and lasting improvement of both psychotic and depressive symptoms was obtained.	Yes	3
12. Reichelt KL, Landmark J. [17]	1995	Cross-sectional study	61	Schizophrenia	More schizophrenics than controls showed IgA antibody levels above the upper normal limit to gliadin, beta-lactoglobulin, and casein.	Yes	2+

Table 1 (cont.). Characteristics of gluten and neuronal diseases related studies included in the literature review and meta-analysis.

AUTHORS	YEAR	METHODOLOGY	N SAMPLE	PATHOLOGY	CONCLUSION	POSITIVE RESULTS	EVIDENCE
13. Sponheim E. [25]	1991	Double-blind and open study	7	Autism	No connection was observed between gluten and behaviour typical for these patients. On the contrary, the gluten-free diet seemed to be another negative factor leading to further social isolation in this group.	No	2+
14. Vlissides DN, Venulet A, Jenner FA. [20]	1986	Double-blind control trial	24	Psychotic disorders, particularly schizophrenia	There were beneficial changes in the whole group of patients between pre-trial and gluten-free period in five dimensions of the Psychotic In-Patient profile. Two patients improved during the gluten-free period and relapsed when the gluten diet was reintroduced.	Yes	2+
15. Jansson B, Kristjánsson E, Nilsson L. [21]	1984	Case report	1	Schizophrenia	Schizophrenic psychosis disappearing after patient is given gluten-free diet.	Yes	3
16. Storms LH, Clopton JM, Wright C. [19]	1982	Cross-sectional study	26	Schizophrenia	Tests and rating scales before and after the ten-day study period showed no greater improvement for those receiving the gluten-free cookies than for those receiving the gluten-added cookies. Contrary to expectations, the group receiving gluten-added cookies showed significantly greater improvement of Profile on Mood States measures of tension-anxiety and anger-hostility.	No	2-

Discussion

Methods and hypothesis suggested in literature

Gluten-sensitivity can be associated with neurological symptoms in patients who do not have any mucosal gut damage (that is, without celiac disease) ⁽¹³⁾.

The cause of neurological manifestations regarding gluten is still unknown, but it has been suggested that the resulting autoimmunity of the molecular mimicry between gliadin and proteins on the nervous system has an important role ⁽¹⁴⁾.

Gluten can cause neurological harm through a combination of cross reacting antibodies, immune complex disease and direct toxicity. These nervous system conditions include: dysregulation of the autonomic nervous system, cerebella ataxia, hypotonia, developmental delay, learning disorders, depression, migraine, and headache ⁽¹³⁾.

Schizophrenia, for example, is a complex brain disorder that may be accompanied by idiopathic inflammation. Excessive production of interleukin-2 and IL-2 receptors by gastrointestinal T-lymphocytes is hypothesized as the cause of schizophrenia. It is based on: 1) Interleukin-2 given to human volunteers can cause all the symptoms of schizophrenia; 2) gastrointestinal lymphocytes in nonhuman primates produce much more interleukin-2 and interleukin-2 receptors when stimulated than peripheral blood lymphocytes; 3) the gastrointestinal tract is the largest lymphoid 'organ' in the body. The hypothesis appears to: 1) explain the protective effect of rheumatoid arthritis on schizophrenia; 2) make mechanistically plausible the findings on wheat and schizophrenia; 3) be consistent with and explain many of the known immunological abnormalities in schizophrenia ⁽¹⁵⁾.

Other classic central nervous system (CNS) inflammatory disorders such as viral encephalitis or multiple sclerosis can be characterized by incongruent serum and cerebrospinal fluid (CSF) IgG. This is due in part to localized intrathecal synthesis of antibodies. The dietary antigens, such as wheat gluten, can induce a humoral immune response in susceptible individuals with schizophrenia, but the correlation between the food-derived serological and intrathecal IgG response is not known (16). Severance EG et al. ⁽¹⁶⁾ measured IgG to wheat gluten and bovine milk casein in matched serum and CSF samples from 105 individuals with first-episode schizophrenia ($n = 75$ antipsychotic-naïve), and 61 controls. They found striking correlations in the levels of IgG response to dietary proteins between serum and CSF of schizophrenia patients, but not controls (schizophrenia, $R^2 = 0.34-0.55$, $p < 0.0001$; controls $R^2 = 0.05-0.06$, $p > 0.33$). A gauge of blood-CSF barrier permeability and CSF flow rate, the CSF-to-serum albumin ratio, was significantly elevated in cases compared to controls ($p < 0.001-0.003$). Thus, the selective diffusion of bovine milk casein and wheat gluten antibodies between serum and CSF in schizophrenia may be the function of a low-level anatomical barrier dysfunction or altered CSF flow rate.

Other antibodies levels in serum, such as IgA were examined in two groups of schizophrenic patients by Reichelt KL et al. ⁽¹⁷⁾. One group of 36 males and 12 females were compared to historical controls. The other group consisted of 13 males off drugs for at least 3 months; these were compared to age -and sex-matched controls. An increase in specific IgA antibodies was found. More schizophrenics than controls showed IgA antibody levels above the upper normal limit to gliadin, beta-lactoglobulin, and casein.

Obtaining contrary results, Samaroo D et al. ⁽¹⁸⁾ sought to examine the molecular specificity and mechanism of the anti-gliadin immune response in a subset of individuals with schizophrenia. Blood samples from individuals with schizophrenia and elevated anti-gliadin antibody titer were examined including antibodies to transglutaminase 2 (TG2) enzyme and deamidated gliadin peptides, as well as the HLA-DQ2 and -DQ8 MHC genes. An association between the anti-gliadin immune response and anti-TG2 antibody or HLA-DQ2 and -DQ8 markers was not found in individuals with schizophrenia. In addition, the majority of individuals with schizophrenia and anti-gliadin antibody did not exhibit antibody reactivity to deamidated gliadin peptides. These findings indicate that the anti-gliadin immune response in schizophrenia has a different antigenic specificity from that in celiac disease and is independent of the action of transglutaminase enzyme and HLA-DQ2/DQ8. Meanwhile, the presence of elevated levels of antibodies to specific gluten proteins points to shared immunologic abnormalities in a subset of schizophrenia patients.

Previous studies have suggested that a cereal- and milk-free diet may be beneficial to schizophrenics and that the gluten in regular diets is harmful to schizophrenics ⁽¹⁹⁾. This was demonstrated by a double-blind control trial, by Vlissides DN et al. ⁽²⁰⁾, of gluten-free versus a gluten-containing diet was carried out in 24 patients for 14 weeks. Most suffered from psychotic disorders, particularly schizophrenia. There were beneficial changes in the whole group of patients between pre-trial and gluten-free period in five dimensions of the Psychotic In-Patient profile, maintained during the gluten challenge period; these changes could be attributed to the attention the patients received. Two patients improved during the gluten-free period and relapsed when the gluten diet was reintroduced. Similar results were obtained by Jansson B et al. ⁽²¹⁾.

However, Storms LH et al. ⁽¹⁹⁾, in an effort to replicate these findings, got some patients on a cereal- and milk-free diet. Thirteen schizophrenics were given gluten-free peanut-flour supplementary cookies and 13 were given virtually identical cookies with gluten added. Tests and rating scales before and after the ten-day study period showed no greater improvement for those receiving the gluten-free cookies than for those receiving the gluten-added cookies. Contrary to expectations, the group receiving gluten-added cookies showed significantly greater improvement of Profile on Mood States measures of tension-anxiety and anger-hostility. Previous findings were not supported.

Other neuronal diseases, such as autism, could also be caused by gluten. In typical functioning gastrointestinal tracts, enzymatic activity breaks proteins into peptides, and transforms peptides into amino acids. The intestinal lining then absorbs the amino acids into the blood stream, which carries the amino acids to the rest of the body, providing nutrition.

Theory alleges that autism spectrum disorder can result from disruptions to this process. According to the theory, some individuals suffer from inadequate production of gluten- and casein-related digestive enzymes, and increased gut permeability. Without adequate levels of digestive enzymes, peptides derived from gluten and casein fail to become amino acids in large numbers. Increased gut permeability then allows the peptides to leak into the blood stream, where they circulate and eventually cross the brain–blood barrier. Symptoms of autism spectrum disorder are theorized to result from peptides' attaching to opioid neuro-receptors⁽²²⁾.

Different researchers investigating aspects of this theory have obtained troublesome results. Herbert MR et al.⁽²³⁾ reported the history of a child with autism and epilepsy who, after limited response to other interventions following her regression into autism, was placed on a gluten-free, casein-free diet, after which she showed evident improvement in autistic and medical symptoms. The child's Childhood Autism Rating Scale score decreased from 49 to 17, representing a change from severe autism to nonautistic, and her intelligence quotient increased 70 points. Stewart PA et al.⁽²⁴⁾ added that those children receiving gluten/casein-free diet had similar micronutrient intake but are more likely to use supplements (78% vs 56%; P=0.01).

In contrast to what Herbert MR et al. experienced, Sponheim E⁽²⁵⁾ gave seven patients with infantile autism a gluten-free diet. Three children were provoked with gluten/placebo in a double-blind study. Four young patients participated in an open study and were given a gluten-free diet in six months. Behaviour changes were registered before, during and after the period with a gluten-free diet. Visual Analogue Scale and Real Life Rating Scale were used to register changes in behaviour. No connection was observed between gluten and behaviour typical for these patients. On the contrary, the gluten-free diet seemed to be another negative factor leading to further social isolation in this group of highly socially handicapped patients and families. Hyman SL et al.⁽²⁶⁾ could not find either enough evidence to support general use of the gluten/casein-free diet. After placing the children with autism on the diet for 4-6 weeks and then conducting a double-blind, placebo-controlled challenge trial for 12 weeks while continuing with the diet, dietary challenges did not have statistically significant effects on measures of physiologic functioning, behaviour problems or autism symptoms.

As said before, nervous system causes cerebella ataxia, depression, migraine, and headache, among others. In that regard, Pascual J et al.⁽²⁷⁾ presented the case of a 48-year-old woman who experienced a transformation of her episodic migraine attacks into daily headache episodes due to the ingestion of biscuits containing wheat as their main ingredient. Daily headaches returned to one every two to three months after the removal of those biscuits made of enriched wheat flour (51%), whole wheat flour (11%), vegetable oils, sugar, raising agents (sodium bicarbonate and tartaric acid) and salt. While Mittelbronn M et al.⁽²⁸⁾ reported the case of a 68-year-old male patient suffering from progressive ataxia and dementia associated with chronic diarrhoea and both elevated IgG and IgA antigliadin-antibodies. At autopsy, frequent argyrophilic glial and neuronal inclusions within the basal nucleus of Meynert were considered as the structural correlative for the cognitive decline. Significant neuronal loss in the cerebellar cortex and the inferior olives was accompanied by infiltrating CD8(+)/perforin(+)/granzyme B(+) cells as well as reactive astrogliosis and microglial activation. These CD8(+) cytotoxic T and natural killers cells are likely to act as effector cells responsible for neuronal cell death in patients with gluten sensitivity and neurological disease and might therefore at least partly be responsible for cerebellar symptoms in gluten ataxia. Peters SL et al.⁽²⁹⁾ and Carr AC⁽³⁰⁾ concluded that short-term exposure to gluten specifically induced frequent feelings of depression and that patients feel better on a gluten-free diet.

Another group at risk of gluten affection is people with Down's syndrome. Serratrice J et al.⁽³¹⁾ exposed the case of a 41-year-old woman, who presented with Down's syndrome and suddenly experienced some esthetic hallucinations, depression, anorexia, affective flattening and autistic behaviour. Biological evaluation revealed macrocytosis, polyclonal IgA and IgG hypergammaglobulinemia and strong positivity for anti-gliadin antibodies of IgG and IgA isotypes. Brain scan was normal. Since digestive specimen biopsies did not evidence villous atrophy, we concluded that she suffered from a silent coeliac disease. After 12 months of gluten-free diet a spectacular and lasting improvement of both psychotic and depressive symptoms was obtained.

Finally, results for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome were found. It is a rare and life-threatening, autosomal recessive, multisystem disorder, caused by the mutations in the thymidine phosphorylase gene. It was Oztas E et al.⁽³²⁾ who reported a case of a 21 year-old male with a long history of intestinal pseudo-obstruction who was diagnosed with the syndrome. After being advised a therapeutic trial of gluten free regimen, because of equivocal findings associated with celiac disease, his syndromes' symptoms were not resolved.

Limitations

The initial intent of the review is to exclude those studies which treated NCGS patients. It was complicated because NCGS is a very recent syndrome⁽³³⁻³⁴⁾, and there is still lack of NCGS biomarkers for its diagnosis confirmation⁽³⁵⁾. We do not know if, despite not being celiac, patients met or not the diagnostic criteria for NCGS. This made more complicated the exclusion of these studies, which were finally included due to the controversies.

Conclusions

The effects of abnormal interaction between the immune system and gluten can be expressed not only in the gut (coeliac disease) but also in the brain (psychosis) in genetically predisposed patients.

Gluten ingestion could be the cause in the aetiology of some revised neuronal diseases, in which it is being postulated and sustained increasingly with more studies the pathologic and symptomatology benefits of starting a GFD.

Although not wholly affirmative, the majority of published studies indicate statistically significant positive changes to symptom presentation following dietary intervention, with a level of evidence between 2+ and 3. More studies, with a more clinical design, should be undertaken to analyse each one of the different diseases individually regarding its coexistence with a GFD.

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts of interest or any financial involvement.

References

1. cmed.es [web site]. Madrid: Centro médico – quirúrgico de enfermedades digestivas. [Updated 2014 May 12; accessed 2014 June 3]. Available from: <http://www.cmed.es/sensibilidad-gluten.php>
2. Children's Digestive Health and Nutrition Foundation; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Gluten-Free Diet Guide for Families. Pennsylvania (USA). Available from: <http://www.naspgan.org/user-assets/documents/pdf/diseaseinfo/glutenfreedietguide-e.pdf>
3. Fao.org [web site]. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. [Updated 2014; accessed 2014 March 27]. Available from: <http://www.fao.org/worldfoodsituation/csdb/es/>
4. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10(1):12.
5. Coeliac.org.uk [web site]. England: Coeliac UK. [Accessed 2014 June 3]. Available from: <https://www.coeliac.org.uk/coeliac-disease/about-coeliac-disease-and-dermatitis-herpetiformis/>
6. csaceliacs.info [web site]. Nebraska: Celiac Support Association. [Accessed 2014 June 3]. Available from: http://www.csaceliacs.info/coeliac_disease_defined.jsp
7. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2014; 7:25–37.
8. Corouge M, Loridant S, Fradin C, Salleron J, Damiens S, Moraques MD, et al. Humoral immunity links candida albicans infection and celiac disease. *PLoS One* 2015; 10(3):e0121776.
9. Namatovu F, Strömngren M, Ivarsson A, Lindgren U, Olsson C, Lindkvist M, et al. Neighborhood conditions and celiac disease risk among children in Sweden. *Scand J Public Health* 2014; 42(7):572-80.
10. Celiaccentral.org [web site]. USA: National Foundation for Celiac Awareness. [Updated 2014 June 3; accessed 2014 June 3]. Available from: <http://www.celiaccentral.org/SiteData/docs/The%20gluten/13ec19c2616ddac0/The%20gluten%20free%20diet.pdf>
11. Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses* 2009; 73(3):438-40.
12. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q* 2012; 83(1): 91–102.
13. Kinvig Ford RP. The gluten syndrome: A neurological disease. *Medical Hypotheses* 2009; 73(3): 438-40.
14. Alaedini A, Okamoto H, Briani C, Wollenberg K, Shill HA, Bushara KO, et al. Immune cross-reactivity in celiac disease: anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol* 2007; 178(10):6590-5.
15. Smith RS. Is schizophrenia caused by excessive production of interleukin-2 and interleukin-2 receptors by gastrointestinal lymphocytes? *Medical Hypotheses* 1991; 34(3): 225-9.
16. Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, Rohleder C, Enning F, Malte Bumb J, et al. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity* 2015; 44:148-58.
17. Reichelt KL, Landmark J. Specific IgA antibody increases in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1995; 37(6):410-13.
18. Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, Green PHR, Briani C, Yolken RH, et al. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010; 118(1-3):248-55.
19. Storms LH, Clopton JM, Wright C. Effects of gluten on schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(3):323-7.
20. Vlissides DN, Venulet A, Jenner FA. A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry* 1986; 148:447-52.
21. Jansson B, Kristjánsson E, Nilsson L. Schizophrenic psychosis disappearing after patient is given gluten-free diet. *Lakartidningen* 1984; 81(6):448-9.
22. Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafoos J, Lancioni G, Rispoli M. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: a systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2010; 4(3):328-39.

23. Herbert MR, Buckley JA. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2013; 28(8):975-82.
24. Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL, Macklin EA, Reynolds A, Johnson CR, et al. Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: common, insufficient, and excessive. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(8):1237-48.
25. Sponheim E. Gluten-free diet in infantile autism. A therapeutic trial. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991; 111(6):704-7.
26. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, et al. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2015. [Epub ahead of print].
27. Pascual J, Leno C. A woman with daily headaches. *J Headache Pain* 2005; 6(2):91-2.
28. Mittelbronn M, Schittenhelm J, Bakos G, de Vos RA, Wehrmann M, Meyermann R, et al. CD8(+)/perforin/granzyme B(+) effector cells infiltrating cerebellum and inferior olives in glutenataxia. *Neuropathology* 2010; 30(1):92-6.
29. Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac glutensensitivity - an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(10):1104-12.
30. Carr AC. Depressed mood associated with gluten sensitivity--resolution of symptoms with a gluten-free diet. *N Z Med J*. 2012; 125(1366):81-2.
31. Serratrice J, Disdier P, Kaladjian A, Granel B, Azorin JM, Laugier R, et al. Psychosis revealing a silent celiac disease in a young women with trisomy 21. *Presse Med* 2002; 31(33):1551-3.
32. Oztas E, Ozin Y, Onder F, Onal IK, Oguz D, Kocaeefe C. Chronic intestinal pseudo-obstruction and neurological manifestations in early adulthood: considering MNGIE syndrome in differential diagnosis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19(2):195-7.
33. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-coeliac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr* 2014; 33(1):39-54.
34. Czaja-Bulsa G. Non celiac gluten sensitivity – a new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition* 2015; 34(2):189-94.
35. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7(6):4966-77.

Journal

of Negative & No Positive Results



Original
Artículo inglés

The power of the Hoesch test

El poder del test de Hoesch

Juan José Nava Mateos¹; Vicente Gómez del Olmo¹; Marta Rosas Cancio-Suárez¹; Raquel Besse Díaz¹; Olivia Sánchez Sánchez¹; Diego Cebrian Novella¹; Rafael Enriquez de Salamanca Llorente.

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, (España)

²Departamento de Medicina, Universidad Complutense. Laboratorio de Porfirias del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. (España)

Abstract

Acute porphyrias are a rare group of diseases in which the main clinical expression are abdominopsychoneurological crisis. The most typical symptom is abdominal pain.

If left untreated, acute porphyria attacks are associated with a high mortality rate (about 10%). Early diagnosis is very important. A rapid test to detect porphobilinogen (PBG) called the Hoesch test can be used for this purpose. If we have a positive test we can affirm that the clinical issues are induced by a porphyric attack. With this background, early treatment must be started with human hemin.

Our purpose is to prove the utility of the Hoesch test in the treatment period. Therefore, we made daily Hoesch tests in a porphyria crisis. We noticed that the Hoesch test remains positive without symptoms. It seems that the Hoesch test does not offer information to take the decision to stop treatment. More patients are necessary to prove this conclusion.

KEYWORDS

Acute porphyria, porphyric crisis, Hoesch test, hemine, porphobilinogen.

Resumen

Las porfirias agudas son enfermedades infrecuentes, cuya principal manifestación clínica es la crisis "abdominopsiconeurológica". El síntoma más característico es el dolor abdominal.

La crisis porfírica sin tratamiento presenta una mortalidad del 10%. Así pues, es determinante un diagnóstico precoz en el pronóstico vital. La herramienta para realizar un diagnóstico rápido es el test de Hoesch, que detecta porfobilinógeno en la orina.

En caso de presentar un test de Hoesch positivo, podemos afirmar que la clínica del paciente se debe a una crisis porfírica. Con este diagnóstico hemos de iniciar el tratamiento con hemina.

Nuestro propósito es evaluar la utilidad del test de Hoesch como determinante en la duración del tratamiento de una crisis porfírica. En este estudio se analizó el test de Hoesch en una crisis porfírica, realizándolo a diario. Observamos que el test de Hoesch persiste positivo una vez ha desaparecido al sintomatología, por tanto no parece que pueda aportar más información a la hora de interrumpir o continuar el tratamiento. Es necesario un número mayor de pacientes para comprobar esta conclusión.

PALABRAS CLAVE

porfiria aguda, crisis porfírica, test de Hoesch, hemina, porfobilinógeno.

Contribution to scientific literature

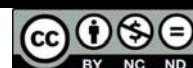
Nowadays we know that porphyric attack could be mortal if we didn't start the treatment. Hemin treatment is more effective than only classic treatment (glucose overdose and stop porphyrinogenic drugs), and it has demonstrated prognosis improvement of an acute attack. In present, the doubt is treatment period.

Our purpose is analyze porphyric attack with daily clinical evaluation and Hoesch test. We want to prove if Hoesch test gives information to stop or to continue treatment with hemine. We conclude that Hoesch test persists positive in spite of clinic issues dissaper. It is required a greater number of patients to make representative conclusions.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: navamateos@gmail.com (Juan Jose Nava Mateos).

Recibido el 13 de mayo de 2016; aceptado el 15 de mayo de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Introduction

Porphyrias are a heterogeneous group of diseases that are caused by the toxic effects of the metabolites involved in heme group biosynthesis in various tissues. This toxic effect is caused by an increase in the concentration of heme group precursors due to enzyme deficiencies. There are mainly 7 enzymes involved in the synthesis of heme group and there can be defects in the activity of every one of them. These defects in enzymatic activity are due to mutations in the encoding genes¹.

Clinical signs and symptoms help to differentiate between porphyrias whose main manifestations are acute attacks (abdominal and neuropsychiatric) and porphyrias whose symptoms are purely cutaneous. Some types of porphyria, known as variegate porphyria and hereditary coproporphyria, can present both types of symptoms².

If left untreated, acute porphyria attacks are associated with a high mortality rate (about 10%)²; therefore, once being diagnosed the early administration of glucose solution and human hemin is essential^{3,4,5}. Although it is usually recommended that heme arginate be administered for 4 days⁵, it is likely that there are patients who would benefit from longer treatment. This decision should be mainly based on the absence of clinical improvement; however, other parameters, such as a semi-quantitative screening test for porphobilinogen, known as the Hoesch test, may also be taken into account when taking this decision.

Objectives

To analyze the results of the Hoesch test in a case of porphyric attack and assess its usefulness as a complementary tool to clinical signs and symptoms in taking a decision about the duration of treatment with heme arginate.

Materials and methods

A revision was done of an acute porphyria attack in a 37-year-old male who had been previously diagnosed with acute intermittent porphyria (AIP); he had a mutation in exon 6 of the porphobilinogen deaminase gene (n 267-54_61 of GAAGGGGT). The diagnosis of AIP was made 36 months before this study. The clinical signs and symptoms that he presented at that time were encephalopathy with myoclonic jerks associated with functional ileus and acute urinary retention, after having presented for years with episodes of visual hallucinations, severe behavioral disturbances and mild signs of encephalopathy, diagnosed as schizophrenia.

In recent months the patient had suffered from several decompensations attributed to various stress factors: a hypocaloric diet, poor sleep hygiene and excessive physical activity. During his last admission to hospital the intensity of the symptoms was very severe and it became necessary to prolong the administration of heme arginate for longer than is usually recommended.

During the attack that we are going to revise the patient presented with a significant tendency to fall asleep, bradypsychia, bradylalia, visual hallucinations, disorderly conduct with aggressiveness and slow-down of bowel transit. The duration of the porphyria attack was 7 days and he remained hospitalized for 19 days.

While he was hospitalized, a clinical evaluation and a Hoesch test were conducted on a daily basis from the first day of admission.

The clinical evaluation consisted of an assessment of cognitive symptoms (attention, language, presence of visual hallucinations), dysautonomia symptoms (hypertension, constipation, sweating, facial flushing) and symptoms from the peripheral nervous system (ability to stand and walk). When at least one of the symptoms or signs that had been evaluated showed a favorable response (improvement of attention or speech articulation and speech concepts, improvement in the ability to respond verbally, greater language skills, ability to understand irony, disappearance of visual hallucinations, disappearance of constipation, sweating or flushing, improved ability to stand and walk), it was considered to be evidence of clinical improvement. When any of the evaluated clinical variables worsened it was considered as evidence of clinical worsening. We talked about clinical stagnation when the clinical variables showed the same results as the previous day.

The Hoesch test was performed by mixing 1 ml of Ehrlich's reagent (2 g of dimethylaminobenzaldehyde in 20% hydrochloric acid) with 2-3 drops from a fresh sample of the patient's urine, protected from light⁷. In accordance with the usual recommendations, the test was considered to be positive when the Ehrlich's reagent assumed an orange, pink or red hue on contact with urine. The test was considered to be negative when the previously described change did not occur after the sample was mixed with the reagent.

Results

The clinical evaluation, treatment and results of the Hoesch test during hospitalization were as follows:

- Day +1: the patient presents with drowsiness, bradypsychia, bradylalia, visual hallucinations, sweating, constipation, facial flushing and inability to stand or walk without assistance. Hoesch test is positive. Treatment is started with heme arginate at 4 mg/kg, for which a central venous line is placed. (Figure 1a).

- Day +2, +3, +4: Clinical symptoms stay about the same (clinical stagnation), Hoesch test is positive. Treatment with

heme arginate at a dose of 4 mg/kg is continued. (Figure 1b)

- Day +5: signs of encephalopathy disappear. Involvement of the peripheral nervous system and dysautonomia persist (clinical improvement). Hoesch test is positive. Treatment with heme arginate at a dose of 4 mg/kg is continued. (Figure 1c)

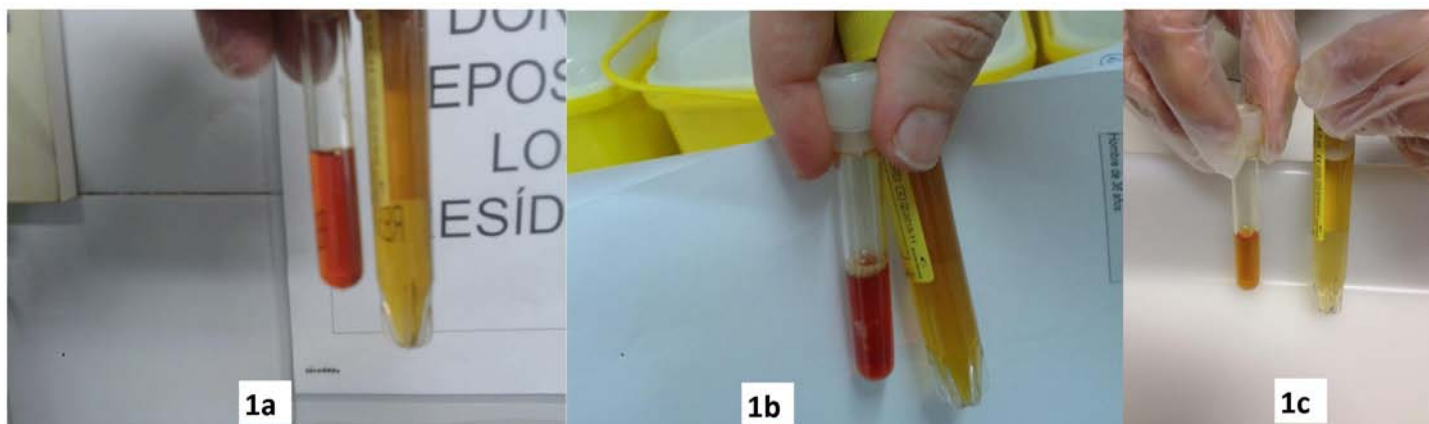


Figure 1. Hoesch Test (I)

- Day +6: hallucinations decrease, improvement in fluency of speech and thought. Hoesch test is positive. Continues to receive heme arginate at a dose of 4 mg/kg.

- Day +7: total disappearance of signs and symptoms. Hoesch test remains positive. Decision is made to discontinue heme arginate as clinical manifestations have disappeared. (Figure 2a).

- Days +8 to +18: absence of signs and symptoms. Hoesch test results are persistently positive. Untreated. (Figure 2b)

- Day +19: no clinical symptoms. Hoesch test is negative. Untreated. (Figure 2c)

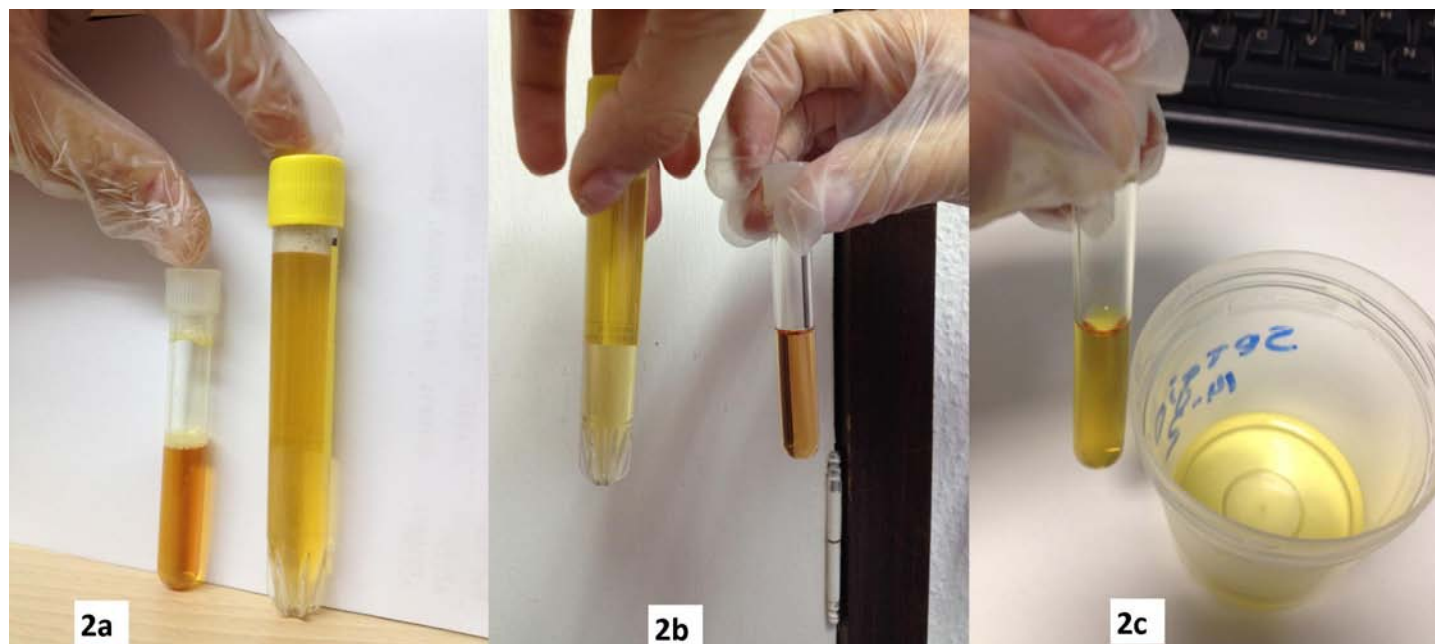


Figure 2. Hoesch Test (II)

Table 1. Porphyrinic crisis follow

Day	Symptoms	Treatment	(Hoesch test) Figure
1	Drowsiness, bradypsychia, bradilalia, visual hallucinations, sweating, constipation, acial flushing, inability to stand or walk	Heme arginate	(+) 1
2, 3, 4	Clinical stagnation	Heme arginate	(+) 2
5	Clinical improvement	Heme arginate	(+) 3
6	Clinical improvement	Heme arginate	(+)
7	Total disappearance of signs and symptoms	Heme arginate discontinuation	(+) 4
8-18	Absence of signs and symptoms	Untreated	(+) 5
19	Absence of signs and symptoms	Untreated	(-) 6

Discussion

Acute porphyria attacks are the most characteristic and severe manifestation of hepatic and mixed porphyrias. The severity is important, and the mortality rate is up to 10%, so early diagnosis and treatment are essential.

Acute porphyric attacks are also known as attacks of abdominal pain with associated neuropsychiatric features, as there may be manifestations of behavioral disturbances and disorders of the central (CNS), peripheral (PNS) and autonomic (ANS) nervous systems². The most characteristic manifestations involve the ANS, such as abdominal pain, constipation, tachycardia, hypertension and sweating, all symptoms of dysautonomia. Disorders of the CNS include epileptic seizures and encephalopathy. Dysfunction of the PNS is characterized by predominantly axonal and motor impairment in the form of ascending polyneuropathy, which can even progress to paralysis of the respiratory muscles, usually preceded by dysphonia^{2,6}.

When faced with this array of symptoms or the occurrence of any one of the signs that are characteristic of the disease, we should consider a diagnosis of porphyria attack. This suspicion can be confirmed by performing a screening test for PBG in urine, a Hoesch test. In the event that the signs and symptoms are due to porphyria, the color of urine will turn red, pink or orange (wavelength around 700 nm). From a diagnostic standpoint, performing a Hoesch test is essential so that, if it is positive, appropriate treatment can subsequently be started.

It would be reasonable to think that, in the same way that a positive result substantially confirms a diagnosis of acute porphyria, after treatment has been found to be effective and the attack has subsided, the same test would show a negative result. The truth of the matter is that to date there are no objective data that can be used in conjunction with the clinical signs and symptoms to help us make the decision about how long a porphyric attack should be treated. It has been shown that PBG and delta-aminolevulinic acid (ALA) levels decrease with treatment with heme arginate, but no threshold has been identified below which clinical symptoms will disappear and even less a quantitative value that, together with the clinical symptoms, can be used to estimate the duration of treatment.

In a study in which ALA and PBG levels during the intercritical phase were evaluated, it was observed that they were elevated in some patients who nonetheless did not present any symptoms compatible with a porphyric attack⁹.

At present, decisions regarding treatment duration are made in accordance with the patient's signs and symptoms. The recommended treatment regimen with heme arginate is 3-5 mg/kg/day for 4 days and the duration may be extended if clinical signs persist⁵. As mentioned above, the decision to prolong treatment is made on the basis of the patient's

clinical symptoms; if it is clear that they have disappeared, it follows that treatment may be suspended; if they persist, it seems advisable to continue treatment until they disappear.

In our case the signs and symptoms disappeared before results of the Hoesch test were negative and although treatment was ended when the clinical symptoms disappeared, in spite of Hoesch test results continuing to be positive, there was no relapse.

Our initial hypothesis was that in the same way that symptoms that are compatible with a positive Hoesch test can be used to diagnose a porphyric attack, the disappearance of the symptoms together with negative test results could mean the attack was over and therefore that it was possible to stop treatment. The objective was to assess the Hoesch test as just another variable when it comes to making decisions about treatment discontinuation, since its usefulness when determining whether to start treatment has been well established.

In our experience, upon analyzing a porphyric attack in an already known patient who in the past had presented with attacks that had required prolonged treatment with heme arginate is that, at the time of the diagnosis, the clinical symptoms are compatible with an attack and the results of the Hoesch test are positive, but after the symptoms resolve test positivity persists. Moreover, suspending treatment after the disappearance of the signs and symptoms, in spite of positive Hoesch test results, does not entail the recurrence of the symptoms.

It would therefore seem that, in conjunction with the clinical findings, the Hoesch test is essential to the initiation of treatment for a porphyric attack, but it is not of use when it comes to making decisions regarding the duration of treatment, which would depend on the clinical symptoms disappearance.

From this observation the big question arises as to why the Hoesch test remains positive even though there are no clinical signs indicative of a porphyric attack. It is possible that lower concentrations are needed for positive results on a Hoesch test than are necessary to induce symptoms, so this may be the reason for which symptoms disappear while positivity persists.

In face of these results, in one single case, the need arises to analyze the performance of the Hoesch test on a larger number of patients who suffer attacks of acute porphyria. If these results are confirmed, the usefulness of the Hoesch test would be limited to diagnosing the attack, but will be shown to have none for the monitorization during the treatment of the acute attack.

Conclusions

Nowadays we have to guide the duration of human hemin treatment with clinical symptoms previously related as Porphyria with positive Hoesch test. It could be logical that if we have a positive test, we have enough reasons to treat with human hemin, but we have to know that actually, the place that corresponds to Hoesch test is the diagnosis of major porphyric attack, it does not take place as indicator of treatment duration.

The Hoesch test, an essential tool for diagnosing porphyria attacks, does not seem to be useful when taking decisions regarding treatment duration, so that for now and while we wait for this test to be performed in a larger number of patients suffering from acute porphyria attacks, treatment duration will depend on the duration of signs and symptoms.

Conflict of interest

Juan José Nava Mateos declares not to have conflict of interest.

Vicente Gómez del Olmo declares not to have conflict of interest.

Marta Rosas Cancio-Suárez declares not to have conflict of interest.

Raquel Besse Díaz declares not to have conflict of interest.

Olivia Sánchez Sánchez declares not to have conflict of interest.

Diego Cebrian Novella declares not to have conflict of interest.

Rafael Enriquez de Salamanca Llorente declares not to have conflict of interest.

Acknowledgments

To Dr. Perales Rodriguez and Dra. Fraile Rodriguez to allow our minds grow free.

References

1. Raili Kauppineu. Porphyrias. *Lancet* 2005; 365: 241-52.
2. R. Enriquez de Salamanca Lorente. Porfirias. Ferreras-Rozman, *Medicina Interna*. Volumen 1. Capítulo 4, páginas 22-29. 17ª edición. Barcelona: Elsevier, 2012.
3. Lamom JM, Fryklhom BC, Hess RA, Tschudy DP. Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58 (3); 252-69.
4. No authors listed. Treatment of acute hepatic porphyria. *Lancet* 1978, Jun 24; 1 (8078): 1361-2.

5. Mustajki P, Nordmann Y. Early administration of heme argininato for acute porphyria attacks. *Arch Internal Med* 1993;13; 153 (17): 2004-8.
6. Walderburg M, Bonnot O, Mocellini R, Velakoulis D. The neuropsychiatrics of inborn errors of metabolism. *J Inherited Met Dis* 2013; 36: 687-702.
7. Lamon J, With TK, Redeker AG. The Hoesch test: Bedside Screening for urinary porphobilinogen in patients with suspected pophyria. *Clin Chem* 1979;20/11, 1438-1440.
8. A S Winkler, T J Peters, R D C Elwes. Neuropsychiatric porphyria in patients with refractory epilepsy: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:380–383.
9. Ylva Floderus, Eliane Sardh, Christer Möller, Claes Andersson, Lillan Rejkjaer, Dan E.H. Andersson et al. Variations in Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid Concentrations in Plasma and Urine from Asymptomatic Carriers of the Acute Intermittent Porphyria Gene with Increased Porphyrin Precursor Excretion. *Clinical Chemistry* 2006;52:4 701–707.
10. F. Sedel, N. Baumann, J.-C. Turpin, O. Lyon-Caen, J.-M. Saudubray, D. Cohen. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:631–641.
11. Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites*. 2014;3:4(4):977-1006.



Original

Artículo español

Alteración de los parámetros hepáticos en la esteatosis hepática no alcohólica de pacientes con síndrome metabólico

Alteration of liver parameters in non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome

Alicia Sahuquillo Martínez¹, Juan Solera Albero², José Antonio Rodríguez Montes³, Ángel Celada Rodríguez^{2,4}, M^a Loreto Tárrega Marcos⁵, Pilar Torres Moreno⁶, Pedro J. Tárrega López^{2,7}

¹ Médico de Atención Primaria de Cuenca (España)

² Médico Atención Primaria de Albacete (España)

³ Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid (España)

⁴ Profesor de Ciencias Médicas Universidad de Castilla la Mancha (España)

⁵ Grado Enfermería Residencia Geriátrica de Albacete (España)

⁶ Médico familia de Cuenca (España)

⁷ Profesor de Ciencias Médicas Universidad de Castilla la Mancha (España)

Resumen

Varias circunstancias motivan el creciente interés por esta enfermedad: elevada prevalencia de la enfermedad en el mundo occidental, y su capacidad de progresión a formas histológicas más agresivas y su asociación con enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular.

Objetivo: Analizar la alteración de los parámetros hepáticos en la Esteatosis hepática no alcohólica de pacientes con síndrome metabólico.

Método: Se realiza un estudio descriptivo transversal con una muestra de 100 pacientes, con 2 ó más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de Atención Primaria. A los seleccionados se les solicitaba analítica completa, y se les citaba en consulta para ecografía de abdomen completo. Se evaluaba si tenían esteatosis hepática Y, en caso afirmativo, se estratificaba en 3 grados. Se recogen las siguientes variables tanto cualitativas (sexo, antecedentes personales y familiares de Diabetes, Hipertensión Arterial, dislipemia, etc.) como cuantitativas (edad, peso, talla, índice de masa corporal, tratamiento farmacológico, cifras de distintos parámetros analíticos, cifras de tensión arterial y perímetro abdominal).

Resultados: Han participado 100 pacientes, 56% mujeres, con una edad media de 61,84 DE +/- 9,5 años. Del total de sujetos del estudio, el 23 % no tenían Esteatosis Hepática No Alcohólica, 29% tenían esteatosis hepática leve, 29 % esteatosis hepática moderada y 19% esteatosis hepática severa. En los hombres, el 82 % presentaba esteatosis hepática. De las mujeres, el 28,57% no presentaban hígado graso. Un 22% tenían sobrepeso y eran obesos un 38%. Sólo un 22% y un 18% tenían alteradas las cifras tensionales sistólica y diastólica respectivamente. El 60% tienen una glucemia basal alterada. En cuanto a los parámetros lipídicos 36% tienen hipertrigliceremia, 41% hipercolesterolemia con un 65% de Colesterol LDL alto y 16% Colesterol HDL bajo. El 83% de los pacientes tienen dos o más criterios de síndrome metabólico. Las media de transaminasas ALT: 24,98 u/i AST: 32,19 u/i GGT: 55,65 u/i. Cociente ALT/AST: 0.77. Lactato deshidrogenasa 255,30 u/L. Fosfatasa alcalina 82.80 u/L y Bilirrubina 0,78 mg/dL

Conclusiones: En nuestro estudio no existe correlación entre el grado esteatosis hepática y la alteración de los parámetros hepáticos.

Palabras clave

Esteatosis Hepática; Riesgo cardiovascular; Alteración transaminasas; Esteatosis Hepática no Alcohólica

Abstract

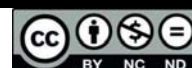
The interest of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is growing due to several reasons: high prevalence of the disease in the Western World, its capability to progress towards more aggressive histological forms and its association with diseases that increase cardiovascular risk.

Objective: To analyze the alteration of liver parameters in NAFLD in patients with metabolic syndrome.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tárrega López).

Recibido el 20 de mayo de 2016; aceptado el 23 de mayo de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Methods: A transverse, descriptive study of 100 patients with two or more cardiovascular risk factors was conducted. All patients signed informed consent. Patients selected were among those attending our Medical Office of Primary Attention and who had very little or no alcoholic consumption. A complete battery of analysis was performed including total abdominal ultrasound. Steatosis was evaluated and, if determined positive, patients were stratified in three degrees. The following determinations were collected: sex, personal and familial history of diabetes, arterial hypertension, dyslipidemia, age, weight, BMI, present pharmacological treatment, analytical parameters, blood pressure and abdominal perimeter.

Results: 100 patients were included in the study, 56 (56%) women and 44 (44%) men, with an average age of 61,84 + 9,5 years. 23% of all patients did not have NAFLD; 29% had mild NAFLD, 29% had moderate NAFLD and 19% had severe NAFLD. 82% of men presented NAFLD. 29% of women did not have NAFLD. 22% were overweight and 38% were obese. Blood pressure was altered in 22% of men and 18% of women. 60% had altered fasting blood glucose. 36% had hypertriglyceridemia, 41% hypercholesterolemia with 65% high LDL cholesterol and 16% of low HDL cholesterol. 83% of patients had two or more criteria of metabolic syndrome. Average transaminases were: ALT 24.98 u/i; AST 32.19 u/i; GGT 55,65 u/i; ALT/AST ratio: 0.77. Lactate dehydrogenase 255.30 u/L. Alkaline phosphatase 82.80 u/L and bilirubin 0.78 mg/dL.

Conclusions: We did not find correlation between liver steatosis and alteration of liver parameters in our study.

Keywords

Liver steatosis; Cardiovascular risk; Altered transaminases; Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

ABREVIATURAS:

ATPIII: Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III)

INTRODUCCIÓN:

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es la acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos y se caracteriza por presentar unas lesiones hepáticas similares a las producidas por el alcohol en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de éste. Dicha terminología fue introducida por Ludwig en 1980¹, y engloba un amplio espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis con cambios necroinflamatorios y/o un grado variable de fibrosis y finalmente, a una cirrosis hepática e, incluso, al hepatocarcinoma⁽¹⁻⁴⁾.

La prevalencia de la EHNA no es bien conocida y probablemente está infravalorada debido a que una gran parte de los pacientes permanecen asintomáticos o presentan alteraciones biológicas discretas, a la ausencia de marcadores serológicos precisos y a la necesidad de realizar una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo. Según los diferentes estudios epidemiológicos poblacionales realizados hasta la fecha (estudios analíticos, ecográficos o histológicos), la prevalencia en occidente se sitúa entre el 20 y el 30% de la población²⁻⁶, y según datos basados en autopsias de la población general, se estima que entre el 2 y el 3% cumplen criterios de esteatohepatitis⁷.

La EHNA se asocia con un síndrome de resistencia a la insulina (RI) y las afecciones relacionadas con ésta. Se ha sugerido que se trata de la manifestación hepática del síndrome metabólico por la presencia de RI, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial⁸⁻¹⁰.

La historia clínica y las determinaciones analíticas sirven para descartar una enfermedad hepática de otra etiología y para apoyar el diagnóstico de la EHNA. Debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol. Para ello, es necesario el interrogatorio del paciente y de sus familiares, así como valorar algunas pruebas analíticas como el volumen corpuscular medio de los hematíes o el cociente aspartatoaminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT)¹¹⁻¹³.

En relación con las determinaciones analíticas, los pacientes presentan una moderada elevación de las transaminasas, siendo el cociente ALT/AST superior a 1. Ésta puede ser la única alteración biológica, aunque también suelen presentar una moderada elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina. El resto de las pruebas de función hepática son normales, excepto cuando la enfermedad está en fase de cirrosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHNA presentan una ferritina sérica elevada con una saturación de la transferrina normal⁸. Otras alteraciones biológicas de los pacientes con EHNA están relacionadas con el factor etiológico. Así, es frecuente encontrar una elevación de los lípidos séricos, en especial de los triglicéridos, así como hiperglucemia y un aumento de la resistencia a la insulina¹⁴.

La EHNA es posiblemente la causa más común de elevación de las transaminasas en el adulto¹⁵ y se considera que es el componente hepático del denominado síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia e hipertensión⁹. La importancia de la EHNA radica en detectar los pacientes que la presentan, incidir en los factores asociados y evitar su evolución hacia formas más graves.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio descriptivo transversal. Durante 12 meses se seleccionaron 100 pacientes, con 2 ó más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de Atención Primaria, en el consultorio de Casas de Haro (Cuenca).

Se calcula un tamaño muestral sobre un 24% de prevalencia de síndrome metabólico en población general y un 30% de prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en estos y se selecciona por muestreo aleatorio sistemático de uno cada dos pacientes.

La población seleccionada cumple los siguientes criterios de inclusión:

*Abstinencia o consumo escaso de alcohol constatado (< 20 g/día en mujeres y <30g/ día en hombres).

*Alteración o no de pruebas de función hepática, no debidas a hepatitis víricas o a otras enfermedades hepatobiliares o sistémicas, ni tampoco por causas medicamentosas (glucocorticoides, estrógenos sintéticos, amiodarona, aspirina...)

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les informaba del estudio y firmaban consentimiento informado.

Una vez seleccionados se analizan las siguientes variables demográficas y bioquímicas: edad, género, ingesta de alcohol, historia de diabetes, hipertensión arterial sistémica; peso, talla, índice de masa corporal (IMC) (definido como peso/talla²), medición de presión arterial (definida como $\geq 130/85$), niveles de glucosa basal (definida como ≥ 110 mg/dL), Hemoglobina glicada, colesterol total (definiendo como hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dL), colesterol HDL (definido como < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), colesterol LDL, triglicéridos (definido como hipertrigliceridemia ≥ 200 mg/dL, para criterio de SM por ATP III ≥ 150 mg/dL), AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina. La glucosa de ayuno, colesterol, triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina fueron medidos con técnicas de laboratorio de rutina mediante colorimetría y enzimática.

También se recogen antecedentes personales y familiares de Diabetes, HTA, dislipemia, tratamiento farmacológico, cifras de otros parámetros analíticos y perímetro abdominal.

El síndrome metabólico fue definido de acuerdo con la presencia de tres o más de los criterios propuestos por el ATP III:

1. Obesidad abdominal: circunferencia de la cadera >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
2. Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL.
3. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.
4. Hipertensión arterial: $\geq 130/85$ mm Hg.
5. Glucemia de ayuno: ≥ 110 mg/dL.

Para los estudios sonográficos se utilizó un aparato ecográfico ESAOTE mylab20plus La ecografía abdominal es una técnica inocua, barata y de gran valor diagnóstico en la patología abdominal. Por estos motivos se ha convertido en la primera exploración a realizar en los pacientes con hepatopatía crónica, tanto en su valoración inicial como en el seguimiento.

En función de estas características distinguimos tres grados:

- Esteatosis grado 1 o Leve: discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración de diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Esteatosis grado 2 o moderada: moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración de diafragma y vasos intrahepáticos.
- Esteatosis grado 3 o severa: marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LD hepático, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y analítico, de sección transversal. Las variables anotadas en el cuaderno de recogida se incluyeron y ordenaron en la base de datos EXCEL. Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y en porcentaje, las cuantitativas como media y desviación estándar (DE). La comparación entre medias se realizó a través de la prueba t de Student para grupos independientes o la U de Mann-Whitney si las condiciones de normalidad (aplicación del test de Kolmogorov-Smirnoff o de Shapiro Willks) no se cumplían. En las variables cualitativas, la prueba de Ji al cuadrado.

RESULTADOS:

Han participado 100 pacientes, 56% mujeres.

En los hombres, el 82 % presentaba esteatosis hepática: 28% de ellos grado 1, 38,7% grado 2 y 16% grado 3.

En las mujeres, el 28,57% no presentaban hígado graso. Dentro de las esteatosis: el 30,35% % era de grado 1, 21,43% grado 2 y 19,64% grado 3. (Tabla I). Sin diferencias estadísticas entre sexo.

Grado Esteatosis	0	I	II	III
HOMBRE	18	28	38,7	16
MUJER	28,57	30,35	21,43	19,54

La edad media es de $61,84 \pm 9.5$ años con un rango mínimo de 33 y máximo de 87 años. La mayor incidencia de EHNA y síndrome metabólico se observó en los pacientes de menos de treinta años(54%) Entre 31 y 65 años de edad fue 40%.

El sobrepeso (definido como $IMC \geq 26$ a 30 kg/m²) se encontró presente en 24 (24%) pacientes y la obesidad (definida como $IMC \geq 30$ kg/m²) en 70 (70%) pacientes, siendo un total de peso medio de 86.59 kg ± 16.13 y un IMC promedio de $33,33 \pm 4.31$ kg/m².

De los pacientes diagnosticados como EHNA, 38 (38%) presentaron historia de diabetes mellitus y 41 (41%) historia de hipertensión arterial. La cifra de glucosa sérica de ayuno promedio es $115,31 \pm 33,38$ mg/dL y la de HgbA1C de $6,26^*/-5,1$.

Las cifras medias de tensión arterial eran: la sistólica $135,68 \pm 14,87$ y la diastólica $78,29 \pm 10,92$ mmHG.

Un 83% de los pacientes tenían dos ó más criterios de Sd. Metabólico (tabla II).

Nº de Criterios de síndrome Metabólico	Frecuencia	Porcentaje
0	4	4%
1	13	13%
2	27	27%
3	33	33%
4	16	16%
5	7	7%

En cuanto a los parámetros lipídicos 34% tienen hipertrigliceremia y 48% hipercolesterolemia, con un 24% de Colesterol LDL alto y 24% Colesterol HDL alto.(Tabla III)

	Media	Máxima	Mínima	Incidencia de hiperlipemia o diabetes
Colesterol	199,5	305	124	48%
HDLcolesterol	54,78	137	25	24%
LDLColesterol	116,8	200	52	28%
Trigliceridos	155,6	727	42	34%
Glucosa	115,3	202	62	38%

Al observar los parámetros hepáticos: Transaminasas, Fosfatasa alcalina, LDH y Bilirrubina la media de estos se encuentran en rango normal. (Tabla IV) , siendo el cociente ALT/AST menor de 1: 0,77.

	AST	ALT	GGT	LDH	Falc	BT
N Validos	100	100	100	100	100	99
N Perdidos	0	0	0	0	0	1
Media	25	32,19	55,65	255,3	82,8	0,783
Mediana	21	25	34	258	80	0,7
Moda	19	17	16	150a	58	0,9
Desv. típ.	12,7	19,393	58,89	81,269	32,547	0,6299
Rango	77	85	307	320	156	5,8
Mínimo	12	9	7	120	28	0,2
Máximo	89	94	314	440	184	6

Al relacionar los parámetros de grado de esteatosis hepática y parámetros hepáticos encontramos lo indicado en la tabla V:

Parametros	Valor p
AST	0.116
ALT	0.029*
GGT	0.043*
Fosfatasa alcalina	0.43
LDH	0.360

*Las transaminasas ALT y GGT aumentan cuanto mayor es el grado de esteatosis.

En cuanto al número de factores de riesgo cardiovascular y los parámetros hepáticos tenemos (tabla VI):

Tabla VI. Relación entre el número de factores de riesgo cardiovascular y los parámetros hepáticos.	
Parametros	Valor p
AST	0,315
ALT	0,623
GGT	0.047*
Fosfatasa alcalina	0,45
LDH	0,36

* Solo la transaminasa GGT aumenta cuanto mayor es el número de factores de riesgo cardiovascular.

Discusión:

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es una enfermedad hepática inflamatoria de carácter crónico, de gran relevancia en la actualidad por su fuerte asociación con enfermedades de prevalencia creciente como la obesidad y la diabetes tipo 2. Podemos ver que nuestros resultados confirman esto con una fuerte relación entre la aparición de EHNA y el padecimiento de estas patologías (p=0,02).¹⁻⁵

El síndrome metabólico es una asociación de factores de riesgo con una alta prevalencia, especialmente en los pacientes con alguna afección cardiovascular. La mayoría de las series coincide en que la prevalencia se encuentra en torno al 24% en la población general y cerca del 50% en los pacientes con cardiopatía isquémica o alguna otra afección vascular. La prevalencia aumenta paralelamente con la edad y el sobrepeso. La prevalencia en España está menos analizada y los primeros estudios reflejan prevalencias de síndrome metabólico similares a las de los estudios internacionales.⁶⁻¹¹

En nuestro estudio el 46 % de los sujetos cumplen criterios de síndrome metabólico. La prevalencia de esteatosis en nuestro estudio es del 72 %, siendo el 34 % obesos. Vemos una estrecha relación entre la aparición de EHNA y el nº de criterios de síndrome metabólico (p=0,000).

La historia clínica y las determinaciones analíticas sirven para descartar una enfermedad hepática de otra etiología y para apoyar el diagnóstico de la EHNA. Debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol. Para ello, es necesario el interrogatorio del paciente y de sus familiares, así como valorar algunas pruebas analíticas como el volumen corpuscular medio de los hematíes o el cociente aspartatoaminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT). Aunque el límite de consumo de alcohol no está bien establecido, se podría considerar como no responsable de la enfermedad un consumo de hasta 20 g/día en las mujeres y de 30 g/día en los varones¹⁴.

En relación con las determinaciones analíticas, los pacientes presentan una moderada elevación de las transaminasas, siendo el cociente ALT/AST superior a 1. Ésta puede ser la única alteración biológica, aunque también suelen presentar una moderada elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina. El resto de las pruebas de función hepática son normales, excepto cuando la enfermedad está en fase de cirrosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHNA presentan una ferritina sérica elevada con una saturación de la transferrina normal⁸⁻¹¹.

En nuestro estudio a pesar de tratarse de una enfermedad hepática inflamatoria de carácter crónico no hemos apreciado elevación de los parámetros hepáticos, sobre todo las transaminasas AST, ALT y GGT que deberían estar aumentadas en proporción a la inflamación o gravedad de la enfermedad hepática. Habría que correlacionar estos datos con un diagnóstico del grado de fibrosis hepática más concreto con la elastografía hepática.

Referencias

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BGJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980;55:434-8.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology.* 2005;42:44-52.
3. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti M, De Martin C, et al and the Dionysos Study Group. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: The Dionysos Study. *Hepatology.* 1994;20:1442-9.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112-7.
5. Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. *Med Clin (Barc).* 2000;114:561-5.
6. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez -Ridruejo J, et al. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Revista española de enfermedades digestivas.* 2013;105(7):409-420.
7. Milié S, Lulié D, Stimac D. Non alcoholic fatty liver disease and obesity: biomechanical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014;20(28): 9330-9337.

8. Alves de Carvalho, M^a do S. et al. Risk factors associated with hepatic steatosis: a study in patients in the Northeast Brazil. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1344-1350.
9. Loureiro, Carolina et al. Esteatosis Hepática: ¿preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica? *Nutr Hosp*. 2014;29(2):350-358.
10. X. Buqué, P. Aspichueta y B. Ochoa. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(9):565-68.
11. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
12. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*. 2007;47:239-44.
13. Reid AR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121:710-23.
14. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:S34-8.
15. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:960-7.



Original

Artículo español

Adherencia de los Urgenciólogos al protocolo de Control Glucémico de la Herramienta GLIKAL[®]

Adherence of Emergency Physicians to clinical guidelines for hyperglycemia using a specific computing tool (GLIKAL[®])

César Carballo Cardona¹, Paloma Gallego Rodríguez², Laura W Alba², Miguel Zamorano Serrano², María Jesús Estévez Rueda², Cristina Fernández-Pérez³

¹Coordinador del servicio de urgencias del Hospital La Paz, Madrid, España.

²Servicio de urgencias, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

³Responsable de la Unidad de Metodología y Epidemiología clínica Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Resumen:

Objetivo: Evaluar la adherencia a las guías clínicas del tratamiento médico pautado por el urgenciólogo, al ingreso en el hospital, evaluado a través de una herramienta informática específica (GLIKAL[®]) en los pacientes con hiperglucemia y/o diabetes mellitus.

Metodología: Se diseñó un estudio observacional de serie de casos descriptivo, de no intervención, con inclusión de pacientes de un hospital urbano, terciario y universitario. Los pacientes se reclutaron de los pendientes de ingreso, a partir de un muestreo de oportunidad en la primera hora de la mañana de cualquier día de la semana. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, con glucemia analítica a la entrada en urgencias > 150 mg/dl (diabéticos o no) que ingresaron en el hospital desde el SU. El período del estudio fue entre junio y octubre de 2012. Las variables independientes edad, peso, sexo, tratamiento previo para la diabetes, tipo de dieta pautada al ingreso, tratamiento con corticoides, creatinina sérica al ingreso, y glucemia analítica a la entrada en urgencias. La variable de resultado fue el tratamiento sugerido por el programa que fue valorado en 11 ítems recogidos en la herramienta informática específica (GLIKAL[®]).

Resultados: Se recogieron 125 pacientes, de los cuales se descartaron 8 por errores en la recogida de datos. De 117 pacientes, la edad media fue de 78,1 años, recogiendo un 61% de varones. De estos 117 pacientes, 74 (63,4%) tomaban ADOS solos o en combinación con insulina, de estos, en 13 (17,5%) casos el tratamiento convencional por el médico no suprimió los ADOS a pesar de estar indicado, no se apreció ningún fallo en el tratamiento indicado por GLIKAL[®] ($p < 0,001$).

Se encontraron los siguientes porcentajes de ajustes correctos en la pauta de tratamiento indicada por el urgenciólogo: pauta basal estaba ajustada al peso (22,6%), pauta basal ajustada a dieta absoluta (0%), ajuste si al paciente se le han pautado corticoides (10%), si tiene deterioro de función renal (14,2%), o si la pauta correctora estaba ajustada al peso (17,9%), respecto al 100% encontrados en la aplicación GLIKAL[®].

Los investigadores concluyeron que de los 117 pacientes analizados, el tratamiento indicado por GLIKAL[®] era correcto en todos ellos (100%), frente a 17 (14,52%), de los tratamientos indicados por el médico, lo que constituye un porcentaje de tratamientos considerados no correctos del 85,4%, con 4 pacientes en los que el tratamiento fue considerado por los investigadores como "dudoso" (Figura 1).

Conclusión: La adherencia por parte de los urgenciólogos a las guías de práctica clínica, recogidas en el programa GLIKAL[®], en los pacientes con hiperglucemia y/o diabetes mellitus fue deficiente.

Palabras clave:

Hyperglucemia; diabetes mellitas; Servicio de Urgencias; herramienta informática; GLIKAL[®]

Abstract:

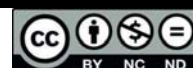
Goal: to evaluate the adherence of Emergency Physicians to clinical guidelines for medical treatment in in-hospital patients, evaluated by using a specific computing tool (GLIKAL[®]) in patients with hyperglycemia and/or diabetes mellitus.

Methodology: An observational study with descriptive cases was designed, with no intervention, including patients from an urban, tertiary university hospital.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccarballo50@gmail.com (César Carballo Cardona).

Recibido el 23 de mayo de 2016; aceptado el 25 de mayo de 2016.



Patients pending admittance were recruited, starting at the very first hours of the day, any day of the week. Inclusion criteria were age above 18 years old, with glycaemia >150 mg/dl upon admittance to hospital (with a known diabetes or not) who were admitted to hospital from the Emergency Department. The study period included was from June to October 2012. The independent variables were age, sex, previous treatment for diabetes, type of diet prescribed upon admittance, corticosteroid treatment, serum creatinine and glycaemia upon admittance to the Emergency Department. The outcome variable was the treatment suggested by the software program, which was evaluated with 11 items gathered by the specific computing tool (GLIKAL[®]).

Results: 125 patients were gathered, amongst which eight were discarded due to mistakes in the initial data collected. Of the remaining 117 patients, the mean age was of 78.1 years old, with 61% males. Among these 117 patients, 74 of them (63.4%) were being treated with oral antidiabetic drugs alone or in combination with insulin, of which 13 cases (17.5%) continued having it prescribed by the physician even when it was not suitable, while no mistake was detected in the treatment specified by GLIKAL[®] ($p < 0.001$).

The following percentages of correct prescriptions by the physicians were found: basal insulin treatment adjusted to weight (22.6%), basal treatment adjusted to nil per os diet (0%), treatment adjusted according to newly prescribed treatment with corticosteroids (10%), adjusted to deteriorated kidney function (14.2%) or if the corrective treatment was adjusted to weight (17.9%), in comparison with 100% accomplished by GLIKAL[®].

The investigators concluded that of the 117 analyzed patients, the treatment suggested by GLIKAL[®] was correct in all of them, as opposed to 17 (14.52%) of the treatments suggested by the physician, which constitutes a 85.4% of incorrect treatments, with 4 patients in which the treatment was considered "unclear".

Conclusion: the adherence of the physicians from the Emergency Department to the guidelines for treating patients with hyperglycemia or diabetes mellitus, as gathered in the GLIKAL[®] program, was inadequate.

KEYWORDS:

Hyperglycemia; diabetes mellitus; Emergency Department; computing tool; GLIKAL

ABREVIATURAS

SU: Servicio de Urgencias

ADOS: Antidiabéticos

INTRODUCCIÓN

Los individuos con diabetes constituyen un porcentaje desproporcionado y creciente de los pacientes hospitalizados¹. Casi el 40% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias (SU), y hasta el 25% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa son diabéticos². Desde hace tiempo, numerosas publicaciones y estudios sugieren, que un tratamiento intensivo de la hiperglucemia conlleva reducción de la morbimortalidad y de la estancia hospitalaria^{3,4}. Hay varios factores que explican la permisividad con la hiperglucemia en los SU, en primer lugar, porque esta ocurre con otras condiciones de comorbilidad que preocupan al médico mas que una glucemia elevada, por otro lado, el temor a la hipoglucemia hace que seamos mas permisivos con glucemias por encima de 200 mg/dl, a pesar de que esto ha demostrado que empeora la morbimortalidad y alarga la estancia en pacientes con infarto de miocardio⁵, en pacientes críticos⁶ o en pacientes con ictus^{7,8}, además la inercia terapéutica hace que los residentes aprendan a tratar la hiperglucemia con pautas fijas de insulina (las llamadas "sliding scales"), que han demostrados ser claramente insuficientes para un adecuado control glucémico, y que ni siquiera se ajustan al peso o a las unidades de insulina del paciente tal y como aconsejan recientes documentos de consenso. No es de extrañar que ajustes mas finos del tratamiento de la hiperglucemia como ante situaciones de reducción del filtrado glomerular, pauta de corticoides intravenosos o en pacientes con dieta absoluta sean totalmente ignoradas en el tratamiento de la hiperglucemia en los SU a pesar de las indicaciones de las guías de tratamiento del paciente diabético propuestas en diferentes publicaciones y ensayos clínicos^{1,3,9,10}.

Debido a lo expuesto, nace la idea de la creación de una herramienta informática (GLIKAL[®]), que ayude al clínico a optimizar el manejo de la glucemia en paciente diabéticos y no diabéticos, para evitar errores pasados, y mejorar el pronóstico y la morbimortalidad en este tipo de pacientes.

El objetivo del estudio, fue evaluar la adherencia a las guías clínicas del tratamiento médico^{1,3,9}, pautado por el urólogo, al ingreso en el hospital, evaluado a través de una herramienta informática específica (GLIKAL[®]) en los pacientes con hiperglucemia y/o diabetes mellitus.

MÉTODO

Se diseñó un estudio observacional de serie de casos descriptivo, de no intervención, con inclusión de pacientes de un hospital urbano, terciario y universitario, situado en la zona norte de Madrid, con una población de referencia de unos 600.000 pacientes, el hospital cuenta con 1053 camas, y atiende en urgencias un volumen de unos 140.000 pacientes/año.

Los pacientes se reclutaron de los pendientes de ingreso, a partir de un muestreo de oportunidad en la primera hora de la mañana de cualquier día de la semana. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, con glucemia analítica a la entrada en urgencias > 150 mg/dl (diabéticos o no) que ingresaron en el hospital desde el SU. Se excluyeron del estudio a pacientes inestables (aquellos con inestabilidad hemodinámica, que requiere ingreso en una unidad de críticos), que necesitaron bomba de insulina, pacientes con glucemias > 399 mg/dl o < 70 mg/dl o pacientes que rechazaron su participación. Se excluyó también cualquier paciente tratado por los investigadores del estudio. El periodo del estudio fue entre junio y octubre de 2012.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid y se realizó según los principios que emanan de la XVIII Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964) y todas las enmiendas posteriores y las directrices internacionales de Buena Práctica de Epidemiología. Además, los datos personales del paciente y del investigador, fueron tratados bajo la conformidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito previamente a la entrada del estudio. No se ha estimado compensación económica derivada del estudio.

La recogida de datos se realizó en una plataforma informática accesible desde la web, denominada GLIKAL[®], a la que los investigadores accedían de manera personalizada introduciendo usuario y contraseña, previamente suministrada al inicio del estudio, solo el investigador principal tenía acceso a la base de datos, que era revisada de manera periódica para confirmar la buena marcha del estudio. Los investigadores fueron cinco urgenciólogos de 5 o más años de experiencia, pertenecientes al grupo de investigación de Diabetes del SU y que recibieron un entrenamiento específico de la herramienta GLIKAL[®].

La aplicación informática GLIKAL[®] ha sido desarrollada con el objetivo de ser una ayuda al clínico en el manejo de la hiperglucemia en los SU. El médico, solo tiene que introducir una serie de parámetros cuantitativos del paciente (peso, edad, tratamiento previo, antecedentes personales...etc.), para que el programa calcule según un algoritmo avalado por la evidencia científica, el tratamiento óptimo para ese tipo de paciente. El programa consta de 2 pantallas en el que el usuario introduce los datos que necesita la aplicación para el cálculo de una pauta de tratamiento sugerida. Las variables independientes edad, peso, sexo, tratamiento previo para la diabetes, tipo de dieta pautada al ingreso, tratamiento con corticoides, creatinina sérica al ingreso, y glucemia analítica a la entrada en urgencias. La variable de resultado fue el tratamiento sugerido por el programa que fue valorado según los siguientes ítems (Tabla 1):

Tabla 1: Ítems de comparación que se pasaba a los pacientes tratados por el médico de urgencias y el tratamiento que proponía la aplicación informática.	
DATOS A RECOGER POR PACIENTE:	
1	Niveles de glucemia: A la entrada de urgencias, y el resto de las tomas de glucemia hasta completar 48 horas.
2	¿Se le han suprimido los ADO al ingreso? SI/NO. - Si ha contestado NO: ¿De manera justificada ¹ ? SI/NO
3	¿Se ha puesto pauta basal al ingreso (o se ha tratado solo con "sliding scale")? SI/NO. - Si ha contestado NO (no se ha puesto pauta basal): ¿De manera justificada ² ? SI/NO
4	¿Se ha dejado su tratamiento basal en el tratamiento de urgencias?: SI/NO - Si ha contestado NO: ¿De manera justificada ³ ? SI/NO
5	¿La pauta basal está ajustada a su peso corporal?⁴ SI/NO/DUDOSO
6	¿Está el paciente en dieta absoluta? SI/NO. En caso de ser SI: - ¿La pauta basal al ingreso está ajustada a si tiene dieta absoluta? ⁵
7	Toma corticoides IV: SI/NO: En caso de ser SI: - ¿La pauta basal al ingreso está ajustada a la toma de corticoides? ⁶
8	¿Tiene el paciente FG < 40? SI/NO: En caso de ser SI: - ¿Se ha ajustado la pauta basal del paciente al ingreso según filtrado glomerular? ⁷ SI/NO/DUDOSO.
9	¿La pauta correctora móvil (sliding scale) está ajustada a su peso corporal?⁷ SI/NO/DUDOSO
10	¿Le parece correcto el tratamiento para la hiperglucemia en este paciente? SI/NO

¿Se suprimen los antidiabéticos (ADOS) al ingreso de manera justificada?: Los antidiabéticos orales deben suprimirse en todo paciente pendiente de ingreso que presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas: insuficiencia respiratoria, cardiaca, insuficiencia renal aguda, hepática, realización de pruebas complementarias que requieran uso de contrastes yodados, pacientes en dieta absoluta, etc¹⁰.

¿Pone pauta basal al ingreso de forma justificada o se deja al paciente solo con pauta móvil?: Puede necesitar al ingreso solo pauta correctora si los niveles de glucemia son menores de 180 y un paciente SIN tratamiento basal previo (tratamiento con alguna insulina)¹¹. En todos los demás casos, o se deja la insulina basal que tiene el paciente (pudiendo realizar algún ajuste según sus glucemias en urgencias), o se calcula una pauta basal-bolus dependiendo de glucemia³ o el peso del paciente¹⁰.

¿Se ha dejado su tratamiento basal en el tratamiento de urgencias de forma justificada?: El tratamiento basal del paciente debe mantenerse en el tratamiento de urgencias con correcciones en situaciones agudas (ver mas adelante), el error en los SU es quitar el tratamiento basal del paciente y dejarle solo con rescates de pautas correctoras (sliding scale), lo que ha demostrado no controlar la glucemia en estos pacientes¹².

¿La pauta basal al ingreso está ajustada a su peso corporal?: La pauta basal debe ajustarse al peso del paciente (factor de corrección de 0,3 a 0,5 –según publicaciones^{5,9}- por kg del paciente para el cálculo de la dosis basal, que sería el 50% de la dosis calculada).

¿La pauta basal al ingreso está ajustada a si se deja al paciente en dieta absoluta?: En pacientes que no van a ingerir alimentos las guías refieren disminuir un 20% la dosis basal y evidentemente suprimir los bolus antes de las comidas^{1,10,13}.

¿La pauta basal al ingreso está ajustada a la toma de corticoides?: En los pacientes en los que se pautan corticoides intravenosos u orales, la dosis basal debe ser aumentada en un 20%¹⁴

¿Se ha ajustado la pauta basal del paciente al ingreso según filtrado glomerular?: Si el paciente tiene en el ingreso actual un deterioro de función renal leve-moderado (filtrado glomerular (FG) entre 10 y 40 ml/h, la dosis basal debe reducirse en un 20-25%, y si el paciente presenta un deterioro grave de función renal (FG < 10 ml/h), la dosis basal debe reducirse un 50%¹⁵.

¿La pauta correctora móvil (sliding scale) está ajustada a su peso corporal?: La inercia terapéutica hace que se perpetúe la misma pauta móvil para todos los pacientes sin ajustes por peso o unidades de insulina como se propone en las guías clínicas^{1,3,10}.

¿Le parece correcto el tratamiento para la hiperglucemia en este paciente?:

Los investigadores introdujeron los datos, a posteriori, requeridos por la aplicación y compararon el tratamiento pautado por el urgenciólogo con el sugerido por la misma, en una ventana temporal de menos de 24 horas.

El tamaño de la muestra se estimó desde una perspectiva conservadora, que el porcentaje de errores en la práctica habitual fuese de tan solo el 10%, y el algoritmo informático de un 1%. En esta situación, una prueba de McNemar con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%, estima un tamaño de muestra de 105 pacientes por ambos métodos.

Las variables cualitativas se resumen con la distribución de frecuencias y las variables cuantitativas en media y desviación estándar (DE). Se utilizó una prueba de comparación de proporciones para datos apareados, test de McNemar, para contrastar la hipótesis de que el programa informático es superior en al menos un 10% de pacientes y el test de la ji cuadrada o test de Fisher en caso de comparación de muestras independientes. Se rechazan las hipótesis nulas con $p < 0,05$. El paquete de análisis estadístico utilizado fue SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

Se recogieron 125 pacientes, de los cuales se descartaron 8 por errores en la recogida de datos. Las características de los 117 pacientes incluidos se recogen en la tabla 2.

Tabla 2: Características de los 117 pacientes del estudio.		
	Nº de pacientes (%)	
Sexo (masculino)	61(52,1)	
Edad (años)*	78,1(8,5)	
Peso a la entrada en urgencias (kg)*	75,2(14,0)	
Tratamiento previo:		
Antidiabéticos orales	57(48,7)	
Antidiabéticos + insulina	17(14,7)	
Insulina	31(26,7)	
Sin tratamiento previo o solo con dieta	12(10,3)	
Tratamiento con corticoides intravenosos		20 (17,1)
Dieta absoluta	33 (28,2)	
Filtrado glomerular calculado (ml/h)*	55,6(28,0)	
Creatinina a la entrada (mg/dl)*	1,38(0,75)	
Glucemia a la entrada (mg/dl)*	185,3(75,0)	
*Datos expresados en media (Desviación Estándar)		

La media de edad de los 117 pacientes que se recogieron en el estudio fue de 78 años, de los cuales 74 (63,4%) eran tratados con ADOS. 20 pacientes (17,1%), fueron tratados con corticoides en urgencias, y a 31 (28%) se les deja en dieta absoluta, ambos datos hacen necesario un reajuste de medicación basal en el tratamiento para la glucemia al ingreso hospitalario, este se produjo en el tratamiento convencional en 2 pacientes (10%) cuando introducimos tratamiento con corticoides, y en 0(0%), cuando dejemos al paciente en dieta absoluta, mientras que la aplicación GLIKAL[®] ajustó en ambos casos en un 100%.

Respecto al ajuste necesario cuando el filtrado glomerular esta disminuido, los médicos de urgencia ajustaron en 5 (14,2%) casos de los 35 en los que hubiera sido necesario, GLIKAL[®] realizó el ajuste en el 100%. La pauta correctora estaba ajustada al peso en la pauta convencional en 21 pacientes de 117 (17,9%), mientras que la aplicación GLIKAL[®] la ajustó en 116 (99,14%), se analizó esta discrepancia en la herramienta concluyendo que en ese caso, la aplicación había ajustado la pauta correctora a las unidades de insulina del paciente, lo que se concluyó era correcto.

En cuanto al último ítem: ¿Le parece correcto el tratamiento para la hiperglucemia en este paciente?: De 117 pacientes incluidos en el estudio, los investigadores consideraron que el tratamiento indicado por GLIKAL[®] era correcto en todos ellos (100%), frente a 17 (14,52%), de los tratamientos indicados por el médico, lo que constituye un porcentaje de tratamientos considerados no correctos del 85,4%, con 4 pacientes en los que el tratamiento fue considerado por los investigadores como "dudoso" (Figura 1).

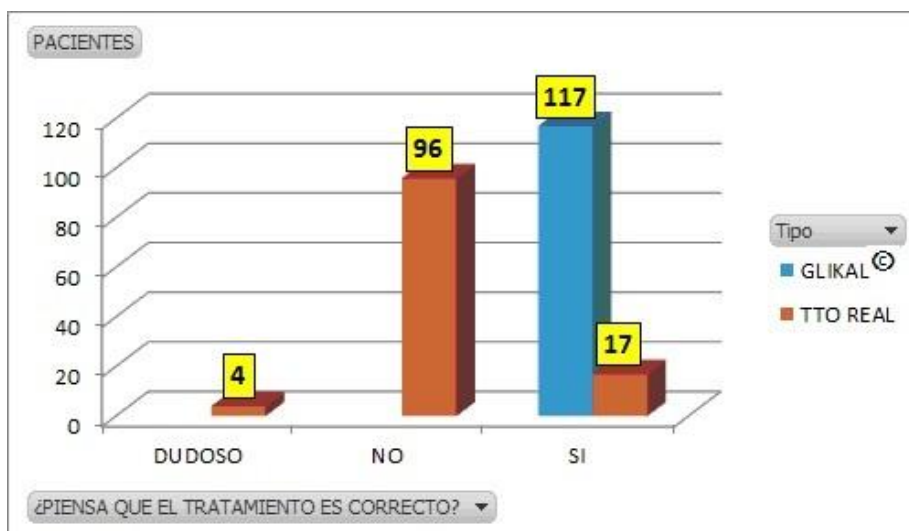


Figura 1: Distribución de la frecuencia de tratamiento correcto a los investigadores del estudio.

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado sobre la adherencia a un protocolo de control de la glucemia a través de una herramienta informática, que ofrece una opción de tratamiento en el paciente con hiperglucemia en urgencias. La utilización de herramientas informáticas en la ayuda de pacientes diabéticos, ha mostrado que aumenta la calidad del tratamiento y cuidado de estos¹⁶.

Los resultados del presente estudio muestran que en condiciones reales, la adherencia por parte de los urgenciólogos a las guías de práctica clínica, recogidas en el programa GLIKAL[®] en los pacientes con hiperglucemia y/o diabetes mellitus fue deficiente.

Se ha comprobado como el MU, en nuestro hospital, en menos de un % calcula una pauta basal-bolus al ingreso del paciente independientemente de la glucemia a la entrada de urgencias, sin ajustar la pauta correctora a su peso corporal. Tampoco se realizan ajustes ante situaciones como la toma de corticoides, la disminución del filtrado glomerular o dejar al paciente en ayunas, situaciones que alteran el cálculo de la pauta basal que el paciente debe recibir. En contraposición a esto, se ha mostrado que la herramienta informática GLIKAL[®] tiene en cuenta todas estas situaciones. En pacientes con alta complejidad en el tratamiento cuyo motivo de consulta no es la hiperglucemia, puede ayudar al médico a un cálculo optimizado del tratamiento de esta. De todos los ítems analizados, a través del programa GLIKAL[®] se detectaron desacuerdos con el tratamiento pautado por el urgenciólogo, de forma estadísticamente significativa, yendo incluso más allá del 10% que se planteaba a priori en el estudio.

El diseño del presente trabajo, no permite demostrar la superioridad de la aplicación informática GLIKAL[®], ya que se ha tomado como referencia de buena actuación, ni que el no seguimiento de las recomendaciones dadas por el GLIKAL[®] se traduzca en un peor control metabólico ni peores resultados. Esto requiere el diseño y realización de un ensayo clínico en el que se evalúe la eficacia de la herramienta en variables de resultado clínico del paciente.

En resumen, la aplicación informática GLIKAL[®] podría ser una herramienta útil para optimizar el tratamiento del paciente con hiperglucemia en los SU (Tabla 3). Está por comprobar si el seguimiento de las guías clínicas, redundará en una consecución de los objetivos de normoglucemia propuestos desde diferentes guías clínicas, y que aboga por glucemias entre 140-180 mg/dl en las primeras 24-48 horas, este será el objetivo de un ensayo multicéntrico en fase de ejecución, que puede consultarse en la web del grupo de diabetes de la SEMES¹⁷.

Tabla 3: Tabla explicativa de las discordancias entre el tratamiento pautado por el médico (TPM) y la aplicación informática.

Cambios con respecto a la evaluación clínica	Nº de pacientes en los que se ha evaluado cada ítem	Nº de pacientes en los que hay discordancia	Superioridad en número de casos de la aplicación frente al TPM	Errores en la aplicación informática	Significación estadística
ITEMS ANALIZADOS			n (%)	n (%)	p*
Suprime ADO ingreso de forma justificada	74	13	13 (100)	0 (0)	<0.001
Pone pauta basal al ingreso de forma justificada	95	59	59 (100)	0 (0)	<0.001
Deja su tratamiento basal de forma justificada	71	30	30 (100)	0 (0)	<0.001
Pauta basal al ingreso ajustada al peso	84	65	65 (100)	0 (0)	<0.001
Pauta basal a la entrada ajustada a dieta absoluta	33	33	33 (100)	0 (0)	<0.001
Pauta basal al ingreso ajustada a dieta absoluta	31	31	31 (100)	0 (0)	<0.001
Pauta basal a la entrada ajustada a corticoides	20	18	18 (100)	0 (0)	<0.001
Pauta basal a la entrada ajustada a FG	35	30	30 (100)	0 (0)	<0.001
Pauta basal al ingreso ajustada a FG	39	34	34 (100)	0 (0)	<0.001
Pauta correctora ajustada al peso	117	96	95 (99)	1 (1)	<0.001
¿Le parece tratamiento correcto?	117	96	96 (100)	0 (0)	<0.001

*Prueba Mc Nemar

Referencias

1. Carreño MC S.J, Fernández A, Bustamante A, Garcia I, Guillén A. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna* 2005;22:339-48.
2. S. Alcalde López, M. Oliete Blanco, L. Usieto López, MA. Javierre Loris, P. Parrilla Herránz, J. Povar Marco. Intervención educativa para implantar un protocolo de tratamiento de la hiperglucemia en urgencias. *Emergencias* 2013;25:43-6.
3. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García De Casasola G, Gomis De Bárbara R, Palma Gamiz JL, Puig Domingo M, Sánchez Rodríguez A. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Medicina Clínica* 2009;132:465-75.
4. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;449-61.
5. Corbett SJ. NICE recommendations for the management of hyperglycaemia in acute coronary syndrome. *Heart* 2012;98:1189-91.
6. Bilotta F, Rosa G. Glycemia management in critical care patients. *World J Diabetes* 2012;3:130-4.
7. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-14.
8. Laird E. A, Coates V. Systematic review of randomized controlled trials to regulate glycaemia after stroke. *J Adv Nurs* 2012:263-77.
9. SEMES DIABETES. Protocolo para el manejo del paciente con diabetes mellitus en urgencias. 2012:1-4. http://www.semesdiabetes.es/protocolo_diabetes_2.pdf. Último acceso 25/5/2016.
10. GRUPO SEMES DIABETES. Manejo del paciente diabético en urgencias. http://www.semesdiabetes.es/protocolo_diabetes_2pdf 2013. Último acceso 25/5/2016.
11. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-97.
12. Browning LA, Dumo P. Sliding-scale insulin: an antiquated approach to glycemic control in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1611-14.
13. Shimizu T, Nathan D. M, Buse J. B, Davidson M. B, Ferrannini E, Holman R. R, Sherwin R, Zinman, B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Nihon Rinsho* 2012;70 Suppl 3:591-601.
14. Saigi I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Clin Esp* 2010;210:397-403.
15. Slinin Y, Ishani A, Rector T, Fitzgerald P, Macdonald R, Tacklind J, Rutks I, Wilt T. J. Management of Hyperglycemia, Dyslipidemia, and Albuminuria in Patients With Diabetes and CKD: A Systematic Review for a KDOQI Clinical Practice Guideline. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):747-69. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.017.
16. R. D. Cebul, T. E. Love, A. K. Jain, C. J. Hebert. Electronic Health Records and Quality of Diabetes Care. *N Engl J Med* 2011:825-33.
17. GRUPO SEMES DIABETES. GLIKAL[®] 2.0: Comparación de resultados en parámetros de glucemia de una herramienta informática validada frente a la práctica clínica habitual. <http://www.semesdiabetes.es/GLIKAL.html> 2013. Último acceso 17/7/2015.



Original

Artículo español

Relación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y los polimorfismos -133T>C y 56C>G del gen codificante para la ApoA5.

The relation between plasmatic triglycerides levels and polymorphisms -133T>C and 56C>G of ApoA5 codifying gene.

Ismael San Mauro Martín^{1,3}, Ana María Ruiz León¹, Elena Garicano Vilar¹, Javier Andrés Blumenfeld Olivares², Eva Pérez Arruche², Esperanza Arce Delgado², María José Ciudad Cabañas³, Luis Collado Yurrita³.

¹ Grupo CINUSA. Paseo de la Habana, 43. 28036, Madrid, España.

² Hospital El Escorial. 28200, San Lorenzo de El Escorial, Madrid, España.

³ Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 28040, Madrid, España.

Resumen

Objetivo. El presente estudio tiene por objetivo evaluar la asociación entre las variantes genéticas -113T>C (rs662799) y 56C>G (rs3135506) y los niveles de triglicéridos plasmáticos en adultos.

Métodos. Ensayo clínico aleatorizado de una muestra de 44 individuos procedentes de dos centros hospitalarios de Madrid (España). Se realizó estudio antropométrico, análisis sanguíneo, análisis genético y cuestionario *Ad hoc* (hábitos de vida: alimentación, actividad física, sueño).

Resultados. No se encontraron asociaciones significativas entre los polimorfismos 113G>T y 56C>G y las concentraciones plasmáticas de triglicéridos ($p>0,05$). Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas entre la variante genética 56C>G y los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad ($p=0,015$ y $p=0,036$, respectivamente).

Conclusiones. Este estudio pone de manifiesto la no asociación entre los niveles de triglicéridos plasmáticos y las variantes polimórficas 56C>G y -1131T>C del gen codificante para la ApoA5.

Palabras clave

ApoA5; ApoA V; triglicéridos; -113T>C; rs662799; 56C>G; rs3135506.

Abstract

Resumen en idioma secundario (Arial 9, si es esestructurado los inicios de sección en negrita)

Aim. The aim was to evaluate the association between polymorphisms -113C>T (rs662799) and 56C>G (rs3135506) and plasmatic triglycerides levels in adults.

Methods. A randomized clinical trial of 44 subjects from two hospital centers from Madrid (Spain). Anthropometric survey, blood test, genetic analysis and an *Ad hoc* survey (lifestyle habits: nutrition, physical activity, sleep) were conducted.

Results. No statistically significant differences were observed between polymorphism 113G>T or 56C>G and plasmatic triglycerides concentrations ($p>0.05$). However, statistically significant differences were found between gene variant 56C>G and total cholesterol levels and low-density lipoproteins ($p=0.015$ and $p=0.036$, respectively).

Conclusion. This trial brings to light no association between plasmatic triglycerides levels and polymorphic variants 56C>G and -1131T>C of Apo5 coding gene.

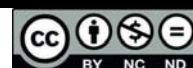
KEYWORDS

ApoA5; ApoA V; triglycerides; -113T>C; rs662799; 56C>G; rs3135506.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: research@grupocinusa.com (Ismael San Mauro Martín).

Recibido el 24 de mayo de 2016; aceptado el 25 de mayo de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

APORTACIÓN A LA LITERATURA CIENTÍFICA

El incremento de los triglicéridos plasmáticos se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y numerosos artículos han mostrado la asociación entre -1131T>C (rs662799) y 56C>G (rs3135506) y el incremento en las concentraciones de triglicéridos plasmáticos. Sin embargo, este estudio realizado en España no permite observar diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de triglicéridos plasmáticos y estas variantes genéticas. Lo que sugiere la necesidad de realizar más estudios en este sentido, dada la importancia que está tomando actualmente el control de los niveles de triglicéridos como estrategia para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

INTRODUCCIÓN

El incremento de los triglicéridos plasmáticos se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁽¹⁾, la cual permanece como la primera causa de muerte a nivel mundial⁽²⁾. Entre los factores que más influyen en el aumento de la concentración de los triglicéridos plasmáticos se encuentran la ingesta elevada de alcohol, la obesidad y un mal control de la diabetes⁽¹⁾, además han sido identificadas más de 30 variantes genéticas cuyo efecto acumulativo podría ser responsable de concentraciones moderadamente altas de triglicéridos⁽³⁾. El gen codificante para la apoproteína A5 (ApoA5) es uno de los genes que presenta polimorfismos posiblemente relacionados con esta tendencia a incrementar los niveles plasmáticos de triglicéridos⁽³⁾.

La ApoA5 se expresa principalmente a nivel hepático⁽⁴⁾, asociada a quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta apoproteína ha destacado por su relación inversa con la concentración de triglicéridos plasmáticos, por lo que se ha señalado que podría ser clave en la regulación de su metabolismo⁽⁴⁾.

En humanos el gen codificante para la ApoA5 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11, junto al cluster de genes *APOA1/APOA3/APOA4*⁽⁴⁾. Se han identificado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que afectan al gen codificante para la ApoA5, los más estudiados son el -1131T>C (rs662799) localizado en la región promotora y el 56C>G o S19W (rs3135506) en el que hay una sustitución de una serina por un triptófano en el codón 19.

Numerosos artículos han señalado la asociación entre -1131T>C y el incremento en las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, y su papel como factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como accidentes cerebrovasculares isquémicos y cardiopatías⁽⁵⁾. Del mismo modo se han encontrado evidencias de la asociación entre el 56C>G y el incremento de los niveles de triglicéridos plasmáticos⁽⁶⁾.

OBJETIVOS

Dada la creciente importancia de los triglicéridos como factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y el papel determinante que parece estar desempeñando la ApoA5, el presente estudio tiene por objetivo principal evaluar la asociación entre las variantes genéticas -113T>C y 56C>G y los niveles de triglicéridos plasmáticos de adultos con niveles elevados de colesterol total.

MÉTODOS

Ensayo clínico aleatorizado de una muestra reclutada en el Hospital Universitario Clínico San Carlos y en el Hospital El Escorial, ambos localizados en Madrid (España).

Se reclutó inicialmente a 49 participantes, 44 de los cuales fueron finalmente incluidos en el estudio. 25 mujeres y 19 hombres con una edad media de $37,9 \pm 7,6$ años.

Los criterios de inclusión establecidos fueron los siguientes: hombres y/o mujeres adultos de 18-50 años, con una concentración de colesterol total (CT) >200 mg/dL. Para la obtención de la muestra se tuvo en cuenta una variación máxima del colesterol total del $\pm 15\%$, y una desviación estándar máxima de 35 mg/dL. Fueron descartados sujetos con niveles de CT <200 mg/dL, con antecedentes de patologías cardíacas (angina de pecho, infarto de miocardio), aquellos cuyo índice de masa corporal (IMC) superaba los 30 kg/m^2 (obesidad), con intolerancia a la lactosa, alergia a la leche de vaca, o con alergia a los esteroides vegetales. Tampoco se incluyó a individuos bajo tratamientos farmacológicos o suplementación capaz de influir los niveles de triglicéridos o colesterol plasmáticos.

El estudio ha sido aprobado por los comités bioéticos de ambos hospitales, y cada uno de los participantes antes de su inclusión en el estudio recibió información sobre su objetivo y firmó el formulario de consentimiento informado.

Se realizó un estudio antropométrico a cada participante, llevado a cabo por un único investigador entrenado, con objeto de una mayor estandarización de la metodología y homogeneidad en la obtención de las medidas. Se utilizó un equipo InBody Model 230 de bioimpedancia eléctrica tetrapolar, multifrecuencia (20-100 kHz), según las indicaciones del fabricante⁽⁷⁾, para la medición del peso, el porcentaje de grasa corporal, cantidad de grasa subcutánea (kg), la cantidad de masa magra corporal (kg) y el porcentaje de agua. Asimismo, se midió la talla, se calculó el IMC y utilizando una cinta métrica flexible no elástica (rango: 0,1 mm-150 cm) se determinó el perímetro de cintura.

Tras 12 horas de ayuno cada centro realizó un análisis sanguíneo a cada paciente de acuerdo al protocolo estandarizado⁽⁸⁾⁽⁹⁾, para determinar la concentración de CT, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), la concentración de triglicéridos, el recuento de células rojas y blancas, la concentración de glucosa, insulina y proteína C reactiva.

Para el estudio se diseñó un cuestionario *Ad hoc* que recogía información sobre las variables: edad, sexo, historia clínica y farmacológica, calidad del sueño, hábitos saludables, hábito tabáquico y enólico, tránsito intestinal, frecuencia

de consumo de alimentos y actividad física. Se tuvo en cuenta factores de confusión cómo la frecuencia de consumo de alimentos mediante la realización de un cuestionario.

El análisis de las variantes genéticas de interés se realizó utilizando la metodología del Proyecto Europeo Vitagenes (Granda, España). El ADN fue extraído a partir de muestras de saliva utilizando sistemas de columnas de alta calidad, fueron purificadas en gel de agarosa. Como criterio de calidad de la pureza de la extracción se estableció que la ratio de densidad óptica medida a 260 nm y a 280 nm fuese superior a 1,7. Asimismo, se aseguró la precisión y fiabilidad de los análisis mediante los siguientes criterios técnicos: análisis por duplicado de las muestras, en caso de no haber concordancia se realizó un tercer análisis; *call rate* >99,7%, porcentaje de los marcadores genéticos analizados del total objetivado; precisión superior al 99,7%; mantener el equilibrio establecido por la ley de Hardy-Weinberg; y aplicación de controles negativos de agua.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 22.0. Se realizó un análisis descriptivo de los datos, y la detección de valores extremos por el test de Grubbs. Se aplicó la prueba T para muestras independientes para comparar los niveles lipídicos con los genotipos, y ANOVA de un factor para los haplotipos. Se consideraron significativos p-valores ≤ 0,05. Los resultados se expresaron como media ± desviación estándar.

El estudio se ajustó a los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki, a las recomendaciones de buenas prácticas clínicas, a la legislación española actual sobre investigación biomédica en seres humanos y sobre protección de datos personales y bioéticos (Real Decreto 531/1993 de ensayos clínicos y 14/2007, 3 julio de investigación biomédica).

RESULTADOS

En el estudio se incluyó un total de 44 participantes (25 mujeres y 19 hombres). Cinco sujetos no fueron finalmente incluidos en el estudio, para cuatro de ellos no fue posible obtener la totalidad de las variables de estudio y uno mostró valores extremos para la concentración de TG, tras el análisis de los datos por el test de Grubbs.

La edad media de la muestra fue de 37,9 ± 7,5 años, en la tabla 1 se pueden observar los valores medios y desviación estándar de las variables estudiadas. La concentración media de lípidos plasmáticos fue la siguiente, CT 236,5 ± 26,4 mg/dL, LDL-c 156,0 ± 28,7 mg/dL, HDL-c 58,8 ± 14,1 mg/dL y triglicéridos 106,5 ± 57,5 mg/dL. Los niveles de triglicéridos medios se encontraban dentro de los niveles deseables (<150 mg/dL) según la Sociedad Europea de Cardiología⁽¹⁰⁾.

Tabla 1: Valores medios y desviación estándar de las variables estudiadas.

	Total (n=44)	56C>G		p	-1131T>C		p
		GG (n=32)	CG (n=12)		TT (n=41)	TC (n=3)	
		Media ± SD	Media ± SD		Media ± SD	Media ± SD	
Edad (años)	37,9 ± 7,5	37,0 ± 7,9	40,3 ± 6,5	NS	37,6 ± 7,7	42,7 ± 2,5	NS
Peso (kg)	68,2 ± 12,3	68,8 ± 12,3	66,9 ± 12,7	NS	68,1 ± 11,5	70,5 ± 23,5	NS
Talla (m)	1,70 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	NS	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,2	NS
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 3,0	23,5 ± 3,2	23,6 ± 2,5	NS	23,5 ± 3,0	24,2 ± 3,3	NS
Grasa corporal (%)	25,4 ± 7,4	25,0 ± 7,7	26,3 ± 6,8	NS	25,2 ± 7,6	27,5 ± 2,6	NS
Grasa visceral (kg)	6,6 ± 4,5	6,5 ± 4,8	7,0 ± 3,7	NS	6,3 ± 4,4	10,5 ± 4,5	NS
Músculo (kg)	35,6 ± 13,6	35,9 ± 11,4	34,9 ± 18,0	NS	36,8 ± 13,4	21,7 ± 7,5	NS
GMB (kcal)	1480,8 ± 281,2	1489,2 ± 284,0	1461,7 ± 286,2	NS	1481,5 ± 281,3	1472,3 ± 343,1	NS
Colesterol total (mg/dl)	236,5 ± 26,4	241,0 ± 28,5	224,3 ± 14,4	0,015	235,7 ± 26,6	247,0 ± 25,2	NS
LDL (mg/dl)	156,0 ± 28,7	160,6 ± 31,0	144,1 ± 17,5	0,036	155,0 ± 28,2	169,0 ± 38,3	NS
HDL (mg/dl)	58,8 ± 14,1	57,0 ± 14,4	63,7 ± 12,3	NS	58,8 ± 14,0	58,3 ± 18,2	NS
Triglicéridos (mg/dl)	106,5 ± 57,5	115,4 ± 62,2	82,7 ± 34,0	NS	107,1 ± 58,8	97,7 ± 40,5	NS
No HDL colesterol (mg/dl)	177,7 ± 31,8	184,1 ± 33,9	160,7 ± 16,7	0,004	176,9 ± 31,5	188,7 ± 41,3	NS

* IMC: Índice de Masa Corporal; GMB: Gasto Metabólico Basal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; SD: desviación estándar; NS: no significante.

Respecto a la frecuencia de los genotipos en la muestra, se observó que el 72,7% de los participantes tenían el genotipo GG para el SNP 56C>G, el 27,3% restante correspondía al genotipo heterocigoto CG. Para el SNP -1131T>C, el 93,2% de los participantes eran portadores del genotipo homocigoto TT, mientras que sólo 3 individuos presentaban el genotipo TC, el 6,8%.

El haplotipo más frecuente fue GG/TT (56C>G/-1131T>C) presente en el 70,5% de los participantes, seguido del CG/TT, 22,7%, dos de los sujetos presentaban el genotipo CG/TC (4,5%) y uno el GG/TC (2,3%).

No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de triglicéridos plasmáticos y los genotipos del SNP 56C>G (p=0,093). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el caso del HDL-c (p=0,162). Sin embargo, en el caso del CT y el LDL-c sí se observaron cambios significativas según el genotipo, p=0,015 y p=0,036 respectivamente. (Figura 1).

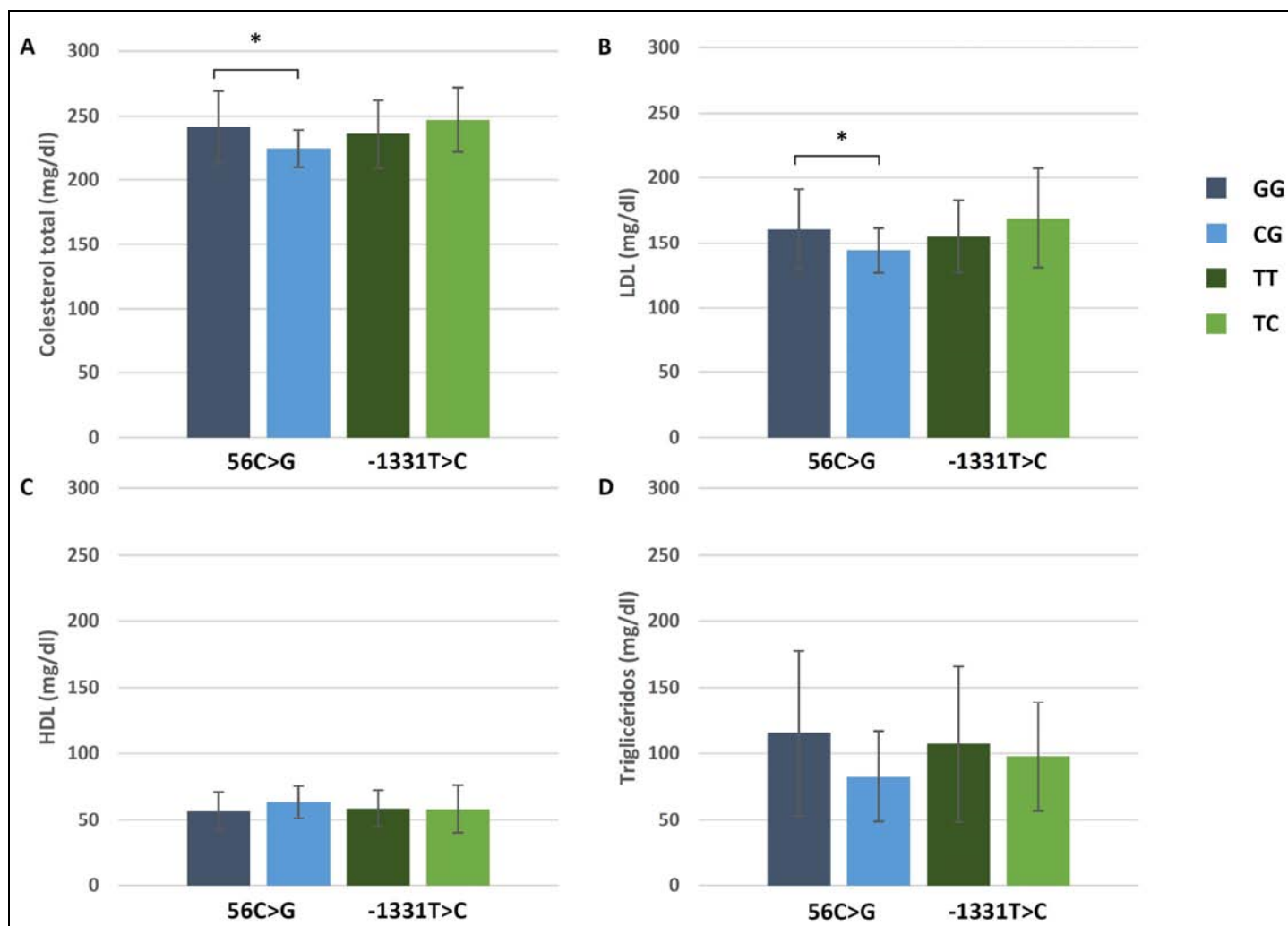


Figura 1: Diferencias entre los niveles lipídicos plasmáticos según polimorfismos y genotipos.

Para el polimorfismo -1131T>C tampoco fue posible encontrar diferencias significativas en los niveles de triglicéridos según el genotipo TT o TC ($p=0,787$), y lo mismo ocurrió para el resto de lípidos plasmáticos evaluados ($p>0,05$). Las concentraciones lipídicas plasmáticas en general tampoco mostraban cambios significativos según el haplotipo del individuo ($p>0,05$). (Figura 1).

El análisis de los datos no permite observar asociaciones significativas entre los diferentes genotipos de los polimorfismos 56C>G y -1131T>C del gen de la codificante para la ApoA5 y nos niveles de triglicéridos plasmáticos. Por lo que en base a estos resultados no se puede afirmar para esta muestra la existencia de una asociación entre los niveles de triglicéridos plasmáticos y el tipo de variante genética 56C>G y -1131T>C.

DISCUSIÓN

El estudio evalúa la existencia de concentraciones diferenciales de triglicéridos plasmáticos en una muestra de hombres y mujeres con niveles de colesterol >200 mg/dL según el polimorfismo génico del gen *APOA5* (56C>G y -1131T>C) de la que son portadores.

La frecuencia genotípica observada para 56C>G y -1131T>C, es similar a la observada en estudios anteriores en muestras de origen español⁽¹¹⁾, en torno al 73-88% para el genotipo GG en 56C>G y sobre el 86-93% para el genotipo TT en -1131T>C.

La mayor parte de los estudios que analizan estos polimorfismos encuentran su asociación con un incremento significativo de los niveles de triglicéridos^(11,12), por el contrario nuestro estudio no observa asociación significativa de cualquier tipo entre estas variables. Un reciente estudio publicado por Fallah et al⁽¹³⁾, que también estudia estos polimorfismos no señala la asociación significativa entre 56C>G y -1131T>C y las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Asimismo, Halakhor et al⁽¹⁴⁾, tampoco encuentra una asociación significativa entre 56C>G y los niveles de triglicéridos ($p=0,594$) lo que se encuentra en consonancia con nuestros resultados.

CONCLUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto la no asociación entre los niveles de triglicéridos plasmáticos y las variantes polimórficas 56C>G y -1131T>C del gen codificante para la ApoA5. Son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral y el análisis de otras marcas genómicas.

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos dar las gracias a la Unidad de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Clínico San Carlos y al Hospital El Escorial, en Madrid; al Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid; a Vitagenes y Microcaya S.A.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

1. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):655-66.
2. WHO.int. Cardiovascular diseases [página Web]. [Fecha de actualización: 2015 ene; 2016 may 18]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
3. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384:626-35.
4. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science.* 2001;294:169-73.
5. San Mauro-Martín I, de la Calle-de la Rosa L, Sanz-Rojo S, Garicano-Vilar E, Ciudad-Cabañas MJ, Collado-Yurita L. Enfoque genómico en la enfermedad cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2016;33(1):148-55.
6. Li S, Hu B, Wang Y, Wu D, Jin L, Wang X. Influences of APOA5 variants on plasma triglyceride levels in Uyghur population. *PLoS One.* 2014;9(10):e110258.
7. Portao J, Bescós R, Iruña A, Cacciatori E, Vallejo L. Valoración de la grasa corporal en jóvenes físicamente activos: antropometría vs bioimpedancia. *Nutr Hosp.* 2009;24:529-34.
8. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974;20(4):470-5.
9. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem.* 1995;41(5):717-23.
10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.
11. Guardiola M, Cofán M, de Castro-Oros I, Cénarro A, Plana N, Talmud PJ, et al. APOA5 variants predispose hyperlipidemic patients to atherogenic dyslipidemia and subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):98-104.
12. Li S, Hu B, Wang Y, Wu D, Jin L, Wang X. Influences of APOA5 variants on plasma triglyceride levels in Uyghur population. *PLoS One.* 2014;9(10):e110258.
13. Fallah MS, Sedaghatikhayat B, Guity K, Akbari F, Azizi F, Daneshpour MS. The relation between metabolic syndrome risk factors and genetic variations of apolipoprotein V in relation with Serum triglyceride and HDL-C level. *Arch Iran Med.* 2016;19(1):46-50.
14. Halalkhor S, Jalali F, Tilaki KH, Shojaei S. Association of two common polymorphisms of apolipoprotein A5 gene with metabolic syndrome indicators in a North Iranian population, a cross-sectional study. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13:48.



Original
Artículo inglés

Exercise and Body Mass Index: are those two parameters related in adults?

Ejercicio e Índice de Masa Corporal: ¿están relacionados estos dos parámetros en adultos?

Ismael San Mauro Martín¹, Elena Garicano Vilar¹, Victor Paredes Barato¹

¹ Grupo CINUSA. Paseo de la Habana, 43. 28036, Madrid, España.

Abstract

Introduction. Theories linking physical activity and body fat or weight have long suggested the presence of an inverse relationship between the two variables.

Aim. The aim was to evaluate the association between exercise and Body Mass Index (BMI) in adults.

Methods. 318 subjects aged 17-62 years were recruited from different sport clubs in Madrid (Spain). Anthropometric measurements and information on exercise-related physical activity were obtained. Statistical analyses were performed using IBM SPSS v.20.0.

Results. There was no statistically significant difference in exercise minutes between the different BMI groups ($\chi^2 = 0.750$, $p = 0.750$). After a Spearman's correlation was run to determine the possible monotonic relationship between BMI and exercise, the null hypothesis tested ("there's no association between the two variables") could not be rejected (Spearman's $Rho = 0.001$; $p = 0.991$).

Conclusion. This trial brings to light no association between hours of exercise per week and BMI.

KEYWORDS

Physical activity; Body Mass Index; obesity; body fat.

Resumen

Introducción. Las teorías que relacionan la actividad física y la grasa corporal o peso han sugerido desde hace tiempo la presencia de una relación inversa entre las dos variables.

Objetivo. El presente estudio tiene por objetivo evaluar la asociación entre las horas de ejercicio realizadas a la semana y el Índice de Masa Corporal en adultos.

Métodos. 318 sujetos con edades entre 17-62 años fueron reclutados de diferentes clubes deportivos en Madrid (España). Se obtuvieron mediciones antropométricas e información sobre la actividad física relacionada con el ejercicio. Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS v.20.0.

Resultados. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los minutos de ejercicio y los diferentes grupos de IMC ($\chi^2 = 0,750$, $p = 0,750$). Después de llevar a cabo la correlación de Spearman para determinar la posible relación monotónica entre el IMC y el ejercicio, la hipótesis nula de la prueba ("no hay asociación entre las dos variables") no pudo ser rechazada (Rho de Spearman = $0,001$; $p = 0,991$).

Conclusiones. Este estudio pone de manifiesto la no asociación entre las horas de ejercicio y el Índice de Masa Corporal en adultos.

PALABRAS CLAVE

Actividad física; Índice de Masa Corporal; obesidad; grasa corporal.

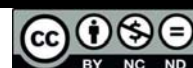
CONTRIBUTION TO SCIENTIFIC LITERATURE

Increase in non-sedentary activity is related to a decrease in body mass index, and numerous articles show that the prevalence of overweight is inversely related to the level of physical activity. However, in this study carried out in Spain, statistically significant differences between these parameters cannot be observed. This suggests the need for further studies in this regard, given the importance that is currently taking the control of obesity as a strategy for the prevention of associated diseases.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: research@grupocinusa.com (Ismael San Mauro Martín).

Recibido el 24 de mayo de 2016; aceptado el 25 de mayo de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

INTRODUCTION

Theories linking physical activity and body fat or weight have long suggested the presence of an inverse relationship between the two variables⁽¹⁾. The relationship between physical activity and body fat or weight is derived from the assumption that a normal-weight person's energy intake is equal or nearly equal to their energy expenditure⁽¹⁾. That is, a person becomes overweight or obese if the energy intake is greater than the energy expenditure⁽¹⁾, and one way of maintaining the energy balance is by getting rid of the extra calories by performing physical activity⁽²⁾. If physical activity is not sustained, even an individual with a healthy weight could easily regain some or all of it⁽³⁾.

Body Mass Index (BMI) is an easily-administered and inexpensive tool to monitor weight status. Although it is commonly used in a health-setting to classify humans as underweight, normal weight, overweight and obese⁽⁴⁾, its application in sport populations has been questioned, because it is associated with fat mass, as well as with fat free mass⁽⁵⁾. Independently from this limitation, it still can evaluate athlete's body weight for a given stature, and thus, contribute to weight control.

Although it is well established in Western populations that increasing purposeful or leisure-time physical activity is associated with reduced rates of obesity⁽⁶⁾, recent evidence, also from Western countries, suggests that sedentary activities, such as watching television or using a computer, are associated with increasing obesity, independent of purposeful physical activity⁽⁷⁾. That means, the effect of physical activity may be offset by other factors or habits and may not imply that the more hours of exercise will become lower BMI.

This paper examines in detail the relationships between obesity and exercise-related physical activity in adults, with particular emphasis on the interaction between these factors.

AIM

Our aim was to verify whether more exercise hours is associated with a lower BMI in adults.

METHODS

Sample size:

318 adults aged 17-62 years, recruited from different sport clubs, gyms and sports centres, completed an ad-hoc questionnaire, including data on height, weight, waist circumference, body fat, visceral fat, muscle and basal metabolic rate. Weight and height were used to calculate participants' BMI, as their weight in kilograms, divided by the square of their height in metres.

Information on exercise-related physical activity was obtained through a question asking: "During a typical week (7-day period), how many times on average do you exercise, for how long each session and under which intensity (strenuous, moderate and walking)?" The following information on demographics factors was collected: age, gender and nationality.

Where possible, questionnaire items that had been standardised and validated were used. Data were collected by trained and formed nutritionists and dieticians, standardizing the data collection protocol and monitoring the study.

Height was measured with a stadiometer SECA 216, range from 3.5 to 230 cm with an accuracy of 1 mm. Body composition was determined through an electrical bioimpedance, four-pole, multi-frequency (20 to 100 kHz), InBody Model 230. For waist circumference a flexible non-elastic, metallic measuring tape, ranged from 0.1mm to 150cm was used

Inclusion criteria: analysis was restricted to men and women aged 18-65 years old, who were physically active, had sufficient level of understanding to conceive their participation in the study and accepted a voluntary participation after signing an informed consent.

Exclusion criteria: individuals were excluded from the analyses if they were nonage, had not provided complete responses to follow-up questionnaires, did not perform any exercise or presented any diseases that could alter activity level and/or weight.

Variables and study factors:

International cut-off points of BMI were employed to classify adult participants as underweight (<18.5 kg/m²), normal (18.5-24.9 kg/m²), overweight (25-30 kg/m²) or obese (>30 kg/m²) (WHO, 1995). Time dedicated to physical activity was divided into two groups (<150min/week and ≥150 min/week), according to the WHO recommendation of exercise for adults between 18 and 64 year old⁽⁸⁾.

Statistical analysis:

Statistical analyses were performed using IBM SPSS v.20.0. Data were expressed as mean and standard deviations of the mean (SD). Normal distribution could not be assumed, so non-parametric tests were used. Association between hours of physical activity, and BMI was examined using Pearson's Chi-square test, together with Kruskal-Wallis test to compare the mean ranks of exercise time between groups. Spearman's rho was used to look for correlations between BMI and minutes of exercise per week. The level of significance was set at α=0.05 and a 95% confidence interval.

RESULTS

A total of 318 participants (181 men and 137 women) aged 17-62 years (mean 35 ± 11,04 years) joined the cohort. The baseline characteristics of participants are summarized in Table 1.

Table 1: Descriptive statistics of the participants

	Total (n=318)	Males (n=181)	Females (n=137)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Age (years) ¹	35,96 ± 11,04	36,06 ± 10,66	35,81 ± 11,66
Weight (kg)	70,07 ± 12,24	76,34 ± 10,18	60,50 ± 8,32
Height (m)	1,71 ± 0,09	1,76 ± 0,06	1,63 ± 0,06
BMI (Kg/m²)	23,79 ± 3,02	24,48 ± 2,84	22,73 ± 2,99
Waist circumference (cm)	77,56 ± 16,17	81,37 ± 17,80	71,74 ± 11,09
Body fat (%)	20,74 ± 8,45	16,35 ± 6,01	27,43 ± 7,15
Visceral fat (kg)	7,91 ± 7,27	7,12 ± 6,09	9,12 ± 8,67
Muscle (kg)	30,94 ± 7,50	35,94 ± 4,41	23,32 ± 4,00
Basal metabolic rate (kcal)	1568,50 ± 269,96	1730,80 ± 209,87	1320,68 ± 122,98
Physical activity (minutes/week)	421,45 ± 266,36	446,64 ± 262,15	383,00 ± 269,54

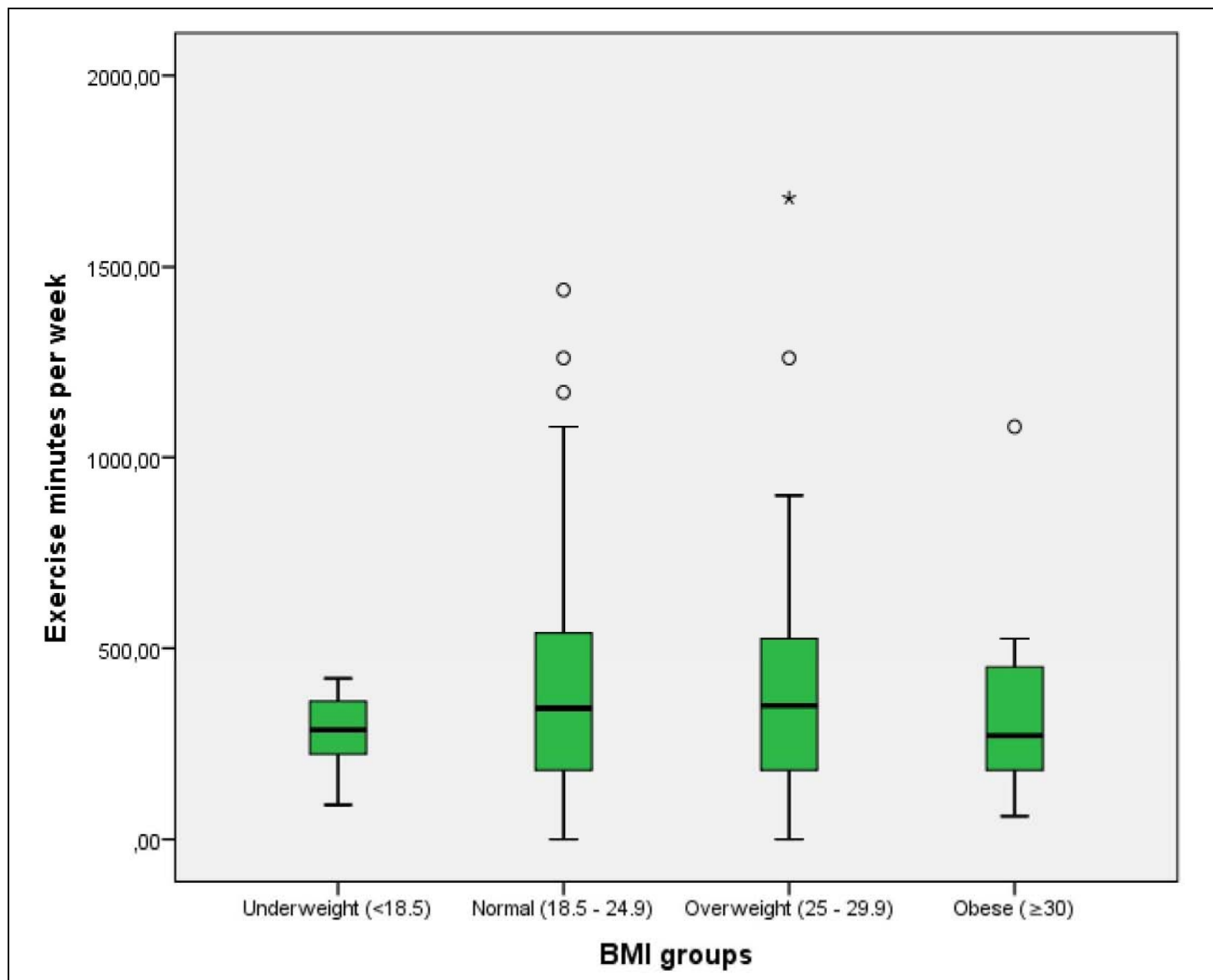
¹: No statistically significant differences between both groups were found.

Overall, 9,6 % of participants were obese, with a substantially greater prevalence in men (10,4%) than women (9,4%). Inverse associations between being obese and total weekly sessions of exercise-related physical activity, as awaited, were not observed (Table 2).

Table 2: Percentage of participants according to BMI and exercise recommendations.

	Underweight	Normal weight	Overweight	Obese	Chi ²
<150min/week exercise (%)	2	64.7	31.4	2	0.678
≥150 min/week exercise (%)	2	67.5	25.5	5.1	

After a Spearman's correlation was run to determine the possible monotonic relationship between BMI and exercise, the null hypothesis tested ("there's no association between the two variables") couldn't be rejected (Spearman's Rho = 0,001; p = 0,991) (Figure 1).



There was no statistically significant difference in exercise minutes between the different BMI groups ($\text{Chi}^2 = 0.750$, $p = 0.750$).
Figure 1. Boxplot representing BMI versus minutes of exercise per week.

DISCUSSION

In the present study we examined the correlations between BMI and time of physical activity and investigated whether more exercise minutes is associated with a lower BMI in adults. We found a negative correlation between BMI and time of exercise performance in our adult's sample. We interpret this finding to indicate that the excess of body mass does not interfere on time of performance.

Far more surprising was that the intensity of physical activity did not matter in lowering or maintaining BMI. One has to be careful, however, when interpreting such a result. For instance, respondents in this study might not have accurately described the intensity of their physical activities.

It has not been well clarified yet, how the inverse linear, logarithmic, or logistic models describe the relationship between physical activity and body fat or weight. In spite of that lack, there is evidence from research conducted chiefly on general young populations that BMI is associated with reduced physical fitness and the same has recently been shown on sport populations. The comparison between groups with different BMI has revealed that the groups with lower or normal BMI perform better in physical fitness than overweight/obese (higher BMI) ⁽⁹⁾. In spite of this, a review reported that increasing cardiorespiratory fitness through exercise could reduce waist circumference and cardiometabolic risk, despite the lack of weight loss ⁽¹⁰⁾.

Our findings did not come partially to terms with previous studies on general population. Results from linear regression analyses of Ching et al. ⁽¹¹⁾ suggest that each additional hour of non-sedentary activity (assuming an expenditure of 5 METS during that hour) predicted a 0.015 decrease in body mass index.

In line with the aforementioned study, in the Centers for Disease Control and Prevention's Behavioral Risk Factor Surveillance System, prevalence of overweight was inversely related to physical activity level ⁽¹²⁾. In the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study, recreational physical activity was inversely associated with body mass index, average 10-year weight change, and risk of developing clinical overweight; prospectively, change in activity level was inversely

related to change in weight. These findings suggest that low physical activity is both a cause and a consequence of weight gain⁽¹³⁾. Guðmundsdóttir et al.⁽¹⁴⁾ also revealed that more than half of adult in their sample were overweight or obese but the risk is halved among those who exercise at least five days per week, compared to those who exercise less frequently. Li et al. showed in the Nurses' Health Study that higher BMI and low physical activity levels are both linked to an increased CHD risk but physical activity by itself is not enough to overcome the negative effects of obesity⁽¹⁵⁾. A subsequent systematic review indicated that the risk for all-cause and CVD mortality was lower in those participants with higher BMI and good aerobic fitness, compared to those with a normal weight and poor fitness, so there are many discrepancies in the available evidence.

The results of the present study were in agreement with those of van Gemert et al.⁽¹⁶⁾ In the SHAPE study, for example, 189 healthy inactive and postmenopausal women participated in a one-year aerobic and strength exercise intervention to improve insulin, glucose and HOMA2 parameters. In this study, despite the increase in physical activity, weight loss was not achieved (nor aimed to it)⁽¹⁷⁾.

Although the body mass index (kg/m²) is widely used as a surrogate measure of adiposity, it is a measure of excess weight, rather than excess body fat, relative to height. The interpretation of BMI >25 as a measure of overweight is the assumption that the increase is mainly due to fat, wherein muscle mass also contributes as well as fat. The influence of large muscle mass on BMI in athletes and young adults may misclassify these individuals as overweight and obese by BMI. Therefore, the use of other techniques such as subcutaneous adipose tissue topography may be more effective than BMI in assessing obesity in physically active people and young adults⁽¹⁸⁾.

In contrast with the above mentioned studies, we did not find any difference. Potential explanations for this discrepancy include: the lack of homogeneous data between populations; the possibility that the proportion of total energy expenditure to leisure-related physical activity is lower in one population than another, differing types and intensities of leisure-related physical activity; and differences in measurement error.

CONCLUSION

More exercise hours has not been associated with a lower BMI in our adults sample. In this setting, programs to prevent and treat obesity through increasing general physical activity need to consider overall energy expenditure. The achievement of an optimal body mass just through more hours of training should be reconsidered. More experimental studies should delve into this issue.

References

1. Tiruneh G. The relationship between physical activity and body mass index: issues in model specification. *International Journal On Disability and Human Development* 2010; 8(3):267-75.
2. Esparza J, Fox C, Harper TI, Bennett HP, Schultz OL, Valencia EM, et al. Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physical activity as a possible cause of obesity. *Int J Obes* 2000; 24:55-9.
3. Tate FD, Jeffery WR, Sherwood EN, Wing RW. Long-term weight losses associated with prescription of higher physical activity goals. Are higher levels of physical activity protective against weight loss? *Am J Clin Nutr* 2007; 85:954-9.
4. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series Number 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
5. Ode J, Pivarnik JM, Reeves M, Knous JL. Body mass index as a predictor of percent fat in college athletes and nonathletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:403-9.
6. Cameron A, Welborn T, Zimmet P, Dunstan D, Owen N, Salmon J, et al. Overweight and obesity in Australia: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J Aust* 2003; 178:427-32.
7. Salmon J, Bauman A, Crawford D, Timperio A, Owen N. The association between television viewing and overweight among Australian adults participating in varying levels of leisure-time physical activity. *International Journal of Obesity* 2000; 24(5):600-6.
8. WHO. Physical activity and adults: recommended levels of physical activity for adults aged 18-64 years, WHO Global Strategy on Diet, Physical Activity & Health. Geneva: World Health Organization. Available at: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/
9. Nikolaidis PT, Ingebrigtsen J. The relationship between body mass index and physical fitness in adolescent and adult male team handball players. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013; 57(4):361-71.
10. Ross R, Janiszewski PM. Is weight loss the optimal target for obesity-related cardiovascular disease risk reduction? *Can J Cardiol* 2008; 24(D):25-31D.
11. Ching PL, Willett WC, Rimm EB, Colditz GA, Gortmaker SL, Stampfer MJ. Activity level and risk of overweight in male health professionals. *Am J Public Health* 1996; 86(1):25-30.
12. DiPietro L, Williamson DF, Caspersen CJ, Eaker E. The descriptive epidemiology of selected physical activities and body weight among adults trying to lose weight: the Behavioral Risk Factor Surveillance System survey, 1989. *IntJObes* 1993; 17:69-76.
13. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *Int J Obes* 1993; 17:279-86.

14. Guðmundsdóttir SL, Oskarsdóttir D, Franzson L, Indriðason OS, Sigurðsson G. The relationship between physical activity, body mass index, body composition and grip strength in an Icelandic population. *Laeknabladid*. 2004; 90(6):479-86.
15. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006; 113(4):499-506.
16. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obesity Rev* 2010; 11(3):202-21.
17. van Gemert WA, Monninkhof EM, May AM, Peeters PH, Schuit AJ. Effect of exercise on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women: the SHAPE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(1):81-7.
18. Wallner-Liebmann SJ, Kruschitz R, Hübler K, Hamlin MJ, Schnedl WJ, Moser M, et al. A measure of obesity: BMI versus subcutaneous fat patterns in young athletes and nonathletes. *Coll Antropol* 2013; 37(2):351-7.



Obituario

Artículo bilingüe

In Memoriam Manuel Garcia Caballero (1955-2016)

Jesús M. Culebras

*De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León.
Ac. Profesor Titular de Cirugía. Director of Journal of Negative & No Positive Results. España*



Manuel Garcia Caballero, professor of Surgery, passed away gently in Malaga on 19 February 2016, at the age of 60. Garcia Caballero honoured me with his friendship.

Garcia Caballero dedicated his life to the study of immune nutrition in relation to surgery. Founding member of the Spanish Society of Obesity Surgery, he devoted the last 15 years to this field, establishing guidelines worldwide. His work on the resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome with his original technique of one anastomosis gastric bypass (BAGUA) was published for the first time in 2004 in the journal NUTRICION HOSPITALARIA. I was the editor of this journal at that time and up to 21 original articles of Garcia Caballero followed. His original publications in NUTR HOSP have been cited so far more than 150 times. In February 2010 he brought experts in the fields of bariatric surgery, endocrinology and basic sciences from all over the world to the International Summit of Malaga, organized by him, and established when and which technique should be indicated in diabetes and metabolic syndrome, not only in the obese but also in patients with BMI under 30. Caballero clarified the long term effect of gastric bypass surgery and drew attention to the effects of the gastrointestinal tract from a metabolic point of view in man.

Manuel Garcia Caballero is survived by his wife, Blanca Sillero, and three sons, Manuel, Blanca and Luis Antonio.

El pasado día 19 de febrero de 2016 ha fallecido en Málaga, a la edad de 60 años, el profesor Manuel Garcia Caballero, catedrático de cirugía, con quien me unía una profunda amistad.

Garcia Caballero dedicó su vida al conocimiento de la inmunidad y sus connotaciones quirúrgicas. Socio fundador de la Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad, dedicó los últimos 15 años a la cirugía de la obesidad y de la diabetes, faceta esta última en la que ha marcado pautas a nivel mundial. Sus trabajos sobre la resolución de la diabetes mellitus y del síndrome metabólico mediante la técnica de bypass gástrico de una anastomosis (BAGUA) fueron publicados por primera vez en 2004 en la revista NUTRICION HOSPITALARIA que a la sazón me honraba en dirigir. Bajo mi dirección se llegaron a publicar 21 artículos originales de Garcia Caballero que han sido citados más de 150 veces. En las Jornadas Internacionales que celebró Garcia Caballero en Málaga del 17 al 19 Febrero de 2010, convocó a expertos cirujanos bariátricos, endocrinólogos y científicos básicos de todo el mundo para discutir cuándo operar a los no obesos y qué técnica quirúrgica utilizar. Caballero sentó las bases de cuando hacer cirugía en diabéticos tipo 2, no solo obesos sino incluso con un IMC por debajo de 30, sin obesidad simple, clarificando el mantenimiento del efecto de la cirugía a largo plazo y llamando la atención sobre el papel del tracto gastrointestinal en el comportamiento conductual, nutricional y metabólico del ser humano.

Manuel Garcia Caballero deja viuda, Blanca Sillero y tres hijos, Manuel, Blanca y Luis Antonio, a los que transmitimos nuestro más sincero pésame.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctorculebras@gmail.com (Jesús M. Culebras).

Recibido el 23 de mayo de 2016; aceptado el 23 de mayo de 2016.

