

ISSN: 2529-850X



# Journal

**of Negative & No Positive Results**

Incluida en:



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

## SUMARIO

### Editorial

- 85 **¿Por que no valoramos la obesidad?**  
*Josefa M<sup>a</sup> Panisello Royo, Pedro J. Tárraga López*
- 88 **La Investigación, eje principal de la Educación Médica y de las Ciencias de la Salud.**  
*Arturo Jiménez Cruz*

### Artículo Especial

- 90 **Fad diets, miracle diets, diet cult... but no results.**  
*Ignacio Jáuregui-Lobera*

### Original

- 94 **Mediterranean diet better adherence by digital intervention (MEDADIS study) on overweight and obese patients.**  
*Maria Loreto Tarraga Marcos, Maria Josefa Panisello Royo, Nuria Rosich Domenech, Josep Alins Presas, Eudald Castell Panisello, Ibrahim M. Sadek, Pedro J. Tárraga López*
- 101 **No favourable effects of Cr (III) supplementation on lipid metabolism on type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis of single and doubleblind, randomized, placebo controlled trials.**  
*Ismael San Mauro Martín, Ana María Ruiz León, Elena Garicano Vilar, Luis Collado Yurrita, María José Ciudad Cabañas, Beatriz de Mateo Silleras, María de Paz Redondo del Río, María Alicia Camina Martín*
- 107 **Exploraciones no recomendadas: la urografía intravenosa en el estudio del cólico nefrítico.**  
*Ángeles Franco-López y Alberto Alonso-Burgos*
- 115 **Molecular docking for thrombolytic activity of some isolated compounds from Clausena lansium.**  
*Arkajyoti Paul, Mohuya Majumder, Abdul Gafur, Sabrina Qureshi, Joy Chakraborty, Md. Abdullah Al Masum, Md. Nazim Uddin Chy, Mohammad Shah Hafez Kabir*

# 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  
[culebras@jonnpr.com](mailto:culebras@jonnpr.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 and Science S.L.  
Artistas 51, 2º 6  
28020 Madrid (España)

### SopORTE editorial

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

### Contacto principal

[contacto@jonnpr.com](mailto:contacto@jonnpr.com)

### Contacto de soporte

Responsable editorial  
Correo electrónico: [luis.vicente@jonnpr.com](mailto: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*  
[culebras@jonnpr.com](mailto:culebras@jonnpr.com)

### Community Manager

ANTONIO CRUZ

*Neurólogo de la Unidad de Ictus Hospital Ramón y Cajal, Madrid  
Scientific Advisor Neurologic International*  
[community@jonnpr.com](mailto:community@jonnpr.com)

### Comité Editorial

#### Roxana Bravo

Centro Nacional de Planeamiento Estratégico  
(CEPLAN), (Perú).  
[insgastronomia@gmail.com](mailto:insgastronomia@gmail.com)

#### Luis Collado Yurrita

Departamento de Medicina, Universidad Complutense  
de Madrid (España)  
[lcollado@ucm.es](mailto:lcollado@ucm.es)

#### Mauricio Di Silvio

Dirección de Educación y Capacitación del Hospital  
General de México, (México)  
[disilviomaucio@gmail.com](mailto:disilviomaucio@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](mailto:aqdl@telefonica.net)

#### Javier González Gallego

Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León,  
(España)  
[jgonga@unileon.es](mailto:jgonga@unileon.es)

#### José Antonio Irlés Rocamora

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

#### Beatriz Jáuregui Garrido

Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias)  
(España)  
[beatrizjg86@gmail.com](mailto:beatrizjg86@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](mailto:ijl@tcasevilla.com)

#### Arturo Jiménez Cruz

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

#### Francisco Jorquera Plaza

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo Complejo  
Asistencial Universitario de León (España)  
[fjorqueraplaza@gmail.com](mailto: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@jonnpr.com](mailto:emiliom@jonnpr.com)

#### José Luis Mauriz Gutiérrez

Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León.  
León (España)  
[jlmauriz@unileon.es](mailto:jlmauriz@unileon.es)

#### Juan José Nava Mateos

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

#### Pedro Luis Prieto Hontoria

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

#### Amelia Rodríguez Martín

Catedrática de Salud Pública de la Facultad de  
Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz  
(España)  
[amelia.rodriquez@uca.es](mailto:amelia.rodriquez@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](mailto: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@jonnpr.com](mailto:ssergito@jonnpr.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](mailto:jsanz@umh.es)

#### Dan Waitzberg

University of Sao Paulo Medical School (Brasil)  
[dan.waitzberg@gmail.com](mailto:dan.waitzberg@gmail.com)

#### Carmina Wanden-Berghe

Hospital General Universitario de Alicante ISABIAL-  
FISABIO  
[carminaw@telefonica.net](mailto: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.

<b>Extensión orientativa de los artículos</b>				
<b>Tipo de artículo</b>	<b>Resumen</b>	<b>Texto</b>	<b>Tablas y figuras</b>	<b>Referencias</b>
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](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.

<b>Recommended manuscript length</b>				
<b><u>Type of article</u></b>	<b><u>Abstract</u></b>	<b><u>Text</u></b>	<b><u>Tables and figures</u></b>	<b><u>References</u></b>
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](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 2. Número 3.  
Marzo 2017

### Editorial

- 85 **¿Por que no valoramos la obesidad?**  
*Josefa M<sup>a</sup> Panisello Royo, Pedro J. Tárraga López*
- 88 **La Investigación, eje principal de la Educación Médica y de las Ciencias de la Salud.**  
*Arturo Jiménez Cruz*

### Artículo Especial

- 90 **Dietas de moda, dietas milagro, culto a las dietas... Sin resultados.**  
*Ignacio Jáuregui-Lobera*

### Original

- 94 **Efectos de una mejor adherencia a la dieta mediterránea por intervención digital (estudio MEDADIS) en pacientes con sobrepeso y obesidad.**  
*María Loreto Tarraga Marcos, María Josefa Panisello Royo, Nuria Rosich Domenech, Josep Alins Presas, Eudald Castell Panisello, Ibrahim M. Sadek, Pedro J. Tárraga López*
- 101 **Ningún efecto favorable de la suplementación de cr (III) en el metabolismo de lípidos en Diabetes tipo 2: meta-análisis de ensayos clínicos, simple y doble ciego, controlados con placebo.**  
*Ismael San Mauro Martín, Ana María Ruiz León, Elena Garicano Vilar, Luis Collado Yurrita, María José Ciudad Cabañas, Beatriz de Mateo Silleras, María de Paz Redondo del Río, María Alicia Camina Martín*
- 107 **Exploraciones no recomendadas: la urografía intravenosa en el estudio del cólico nefrítico.**  
*Ángeles Franco-López y Alberto Alonso-Burgos*
- 115 **Acoplamiento molecular para actividad trombólítica de algunos compuestos aislados de *Clausena lansium*.**  
*Arkajyoti Paul, Mohuya Majumder, Abdul Gafur, Sabrina Qureshi, Joy Chakraborty, Md. Abdullah Al Masum, Md. Nazim Uddin Chy, Mohammad Shah Hafez Kabir*



# Journal

**of Negative & No Positive Results**

## Content

Volume 2. Issue 3.  
March 2017

### Editorial

- 85 **Why don't we evaluate obesity?**  
*Josefa M<sup>a</sup> Panisello Royo, Pedro J. Tárraga López*
- 88 **Research, the core of medical and health sciences training.**  
*Arturo Jiménez Cruz*

### Special article

- 90 **Fad diets, miracle diets, diet cult... but no results.**  
*Ignacio Jáuregui-Lobera*

### Original

- 94 **Mediterranean diet better adherence by digital intervention (MEDADIS study) on overweight and obese patients.**  
*Maria Loreto Tarraga Marcos, Maria Josefa Panisello Royo, Nuria Rosich Domenech, Josep Alins Presas, Eudald Castell Panisello, Ibrahim M. Sadek, Pedro J. Tárraga López*
- 101 **No favourable effects of Cr (III) supplementation on lipid metabolism on type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis of single and doubleblind, randomized, placebo controlled trials.**  
*Ismael San Mauro Martín, Ana María Ruiz León, Elena Garicano Vilar, Luis Collado Yurrita, María José Ciudad Cabañas, Beatriz de Mateo Silleras, María de Paz Redondo del Río, María Alicia Camina Martín*
- 107 **Not appropriate examinations: intravenous urography in acute renal colic.**  
*Ángeles Franco-López y Alberto Alonso-Burgos*
- 115 **Molecular docking for thrombolytic activity of some isolated compounds from Clausena lansium.**  
*Arkajyoti Paul, Mohuya Majumder, Abdul Gafur, Sabrina Qureshi, Joy Chakraborty, Md. Abdullah Al Masum, Md. Nazim Uddin Chy, Mohammad Shah Hafez Kabir*



## Editorial

Artículo español

## ¿Por que no valoramos la obesidad?

### Why don't we evaluate obesity?

Josefa M<sup>a</sup> Panisello Royo<sup>1</sup>, Pedro J. Tárraga López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. Fufosa, Fundación para el Fomento de la Salud. España.

<sup>2</sup>Prof. Departamento de Ciencias Médicas. Universidad Castilla la Mancha. España.

La obesidad está adquiriendo características epidémicas en las sociedades desarrolladas y en las llamadas economías emergentes (China e India, por ejemplo). El exceso de peso no es solo una cuestión estética, la obesidad es una enfermedad en sí misma y es promotora de numerosas enfermedades. La obesidad central, junto con la resistencia a la insulina, son la base del síndrome cardiometabólico, que afecta a más del 40% de los habitantes de estos países.

Tanto el sobrepeso como la obesidad aumentan el riesgo de sufrir enfermedades importantes como son la diabetes, la hipertensión arterial, gota, cálculos biliares, enfermedad coronaria y cerebrovascular, insuficiencia venosa y algunos tipos de cáncer, asociándose todo ello a una importante reducción de la esperanza de vida lo que llevaría a una muerte prematura.

Es especialmente importante el impacto de la obesidad sobre la calidad de vida y sobre el sistema osteoarticular. La sobrecarga que conlleva el exceso de peso, daña huesos y articulaciones provocando artropatías, deformidades y dolor. El dolor impide la actividad física y origina un círculo vicioso que sólo hace que empeorar la obesidad, lo que lleva a una limitación importante de la actividad diaria incluso laboral que supone un importante coste socioeconómico por los tratamientos (médicos con prótesis articulares incluidas) y los días incluso años de pérdidas en jornadas laborales.

Las consecuencias de la obesidad a medio y a largo plazo son pues devastadoras y capaces de causar por sí mismas la insostenibilidad el sistema sanitario, asfixiando cualquier posibilidad de crecimiento económico. Dar respuestas y soluciones basadas en la mejor evidencia científica posible y con capacidad para alcanzar al mayor número posible de población se torna urgente y prioritario<sup>1</sup>.

Y pese a todo porque no tratamos la obesidad?

Diariamente tanto en las consultas de Atención Primaria como las de Salud Laboral asisten multitud de personas que tienen sobrepeso u obesidad y en el mejor de los casos pasan desapercibidas por los sanitarios, no se aborda el propio diagnóstico de obesidad como enfermedad inflamatoria que es, ni se les recomienda la pérdida de peso ni se les ofrece la ayuda para iniciar este proceso. A qué es debida esta actitud que todos nosotros repetimos diariamente? Muchos son los factores que intervendrían en esta actitud evitativa de enfrentar /abordar al paciente afecto de sobrepeso u obesidad, destacando entre ellos:

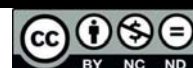
Factores relacionados con el propio sistema de salud:

1. Limitación del tiempo en nuestras consultas, frecuentemente sobrecargadas y en las que no es infrecuente que se acumulen retrasos, favorecidos por la ausencia de coberturas de las bajas laborales de los profesionales, que deben ser cubiertas por lo propios compañeros
2. Ausencia de programas bien estructurados basados en las recomendaciones de manejo del paciente obeso y, al tiempo, adaptadas a la realidad local tanto por lo que atañe a las características socioantropológicoculturales de la población a la que se atiende como de los perfiles de los profesionales que prestan sus servicios.
3. En nuestro sistema sanitaria no tenemos problemas relacionados con el pago de esta actividad (incentivos económicos o profesionales) que sí pesarían en otros sistemas de salud como en el americano.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pitarraga@sescam.jccm.es](mailto:pitarraga@sescam.jccm.es) (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 14 de diciembre de 2016; aceptado el 19 de diciembre de 2016.



Factores relacionados con los profesionales:

1. Percepción por parte del profesional de la inutilidad de la intervención o/y de la carencia de interés del propio paciente en el proceso de pérdida de peso.
2. Carencia de formación específica en los tres pilares que debemos manejar en programas perfectamente estructurados, el nutricional, el de prescripción del ejercicio físico y el de cambio en hábitos bajo un abordaje motivacional,
3. Estar aquejado de sobrepeso u obesidad lo cual puede ser un elemento de freno a la hora de iniciar una intervención

Factores relacionados con el paciente

1. Percepción del sobrepeso y de la obesidad como un problema estético y no de salud.
2. Expectativas discordantes con los resultados que pueda obtener.
3. Percepción del centro de salud como lugar no adecuado para gestionar este problema específico.
4. Percepción de falta de tiempo o/y de preparación de los profesionales de la asistencia primaria frente a este problema.

Por otra parte la ausencia de fármacos efectivos pone en evidencia la dificultad del manejo terapéutico.

Sabemos que los pacientes que reciben consejo sobre la necesidad de perder peso y cómo llevarla a cabo tiene dos veces y media más de probabilidades de alcanzarlo que aquellos que no lo reciben. Así pues deberíamos contemplar la consulta como un espacio que nos presta la oportunidad de abordar con el paciente las consecuencias clínicas que le acarrea el exceso de peso, ayudándole a plantearse unos retos, realistas, en orden a disminuirlo. Diversos estudios nos muestran que el paciente prefiere y se vuelve más permeable cuando se aborda el impacto que esta reducción pueda tener sobre sus comorbidades o sobre la prevención de presentar otras en el futuro. En este contexto dar unas recomendaciones claras y específicas puede significar un buen punto de partida para seguir avanzando e iniciar una intervención estructurada que alcance el éxito.<sup>1</sup>

Ahora bien las recomendaciones más frecuentemente dadas por los médicos de asistencia primaria fueron aumentar la actividad física, reducir el consumo de comida rápida, reducir el tamaño de las porciones, y reducir el consumo de bebidas azucaradas. La recomendación de registrar regularmente y monitorizar el peso, la de autoregistrar la ingesta mediante recordatorios así como la de disminuir el tiempo de permanencia ante el televisor u otras pantallas raramente se dan cuando han mostrado una clara eficacia en el proceso de pérdida de peso. De hecho, los facultativos reconocen que frecuentemente basan sus recomendaciones en sus propias experiencias antes que en conocimientos contrastados y basados en la medicina basada en la evidencia. El estudio de Phelan<sup>2</sup> evidenció que la mayoría de los médicos de familia consideraban la pérdida de un 10% del peso corporal como un fracaso cuando la evidencia muestra que pérdidas de entre un 5 y un 10% de peso mantenidas suponen una gran mejoría en los parámetros cardiometabólicos y de salud. Los autores de este estudio proponían la necesidad de formar tanto a los pacientes como a los médicos sobre los beneficios de modestas pérdidas de peso y las estrategias para alcanzarlas.

La modificación de los hábitos higiénico dietéticos va a ser un pilar fundamental incluyendo la modificación de la pauta alimentaria del paciente por un modelo más saludable. Nosotros, que vivimos a orillas del mediterráneo, no podemos olvidar plantearnos el papel que la dieta mediterránea (DM) tradicional pueda tener en la salud en general y en el mantenimiento de un peso adecuado en particular. Es más, ¿tendría o no la DM tradicional, propiedades para alcanzar una pérdida de peso?. En el meta-análisis de Expósito<sup>3</sup> et al de ensayos aleatorizados, la asignación a una dieta mediterránea en comparación con dietas control mostró un efecto pequeño, pero significativo, en la reducción del peso corporal (diferencia de medias: -1,75 kg, IC 95%:-2,86 a -0,64 kg). Este efecto se duplicó cuando la restricción de energía se aplicó a la dieta mediterránea. En el mismo sentido en el estudio SUN<sup>4</sup>, sobre la adherencia a la dieta mediterránea y cambio de peso a largo plazo, se observó que el grupo con mayor adhesión a la dieta mediterránea mostró un menor riesgo de aumento de peso.

En el artículo<sup>5</sup> que se publica en este volumen se refleja la opción más frecuente de las consultas “no hacer nada con la obesidad” con lo cual el paciente sigue ganado peso y por tanto con más probabilidades de ir deteriorando su salud o con un sencillo método de telemedicina desde su Smartphone o Tablet seguir unos consejos y unas prácticas de forma periódica que como se aprecia reducen el peso y por tanto su salud global.

No podemos seguir ignorando esta epidemia del siglo XXI y queremos instar desde aquí a los sanitarios en primer lugar y a los sujetos que padecen esta enfermedad iniciar una lucha para cambiar el estilo de vida en primer lugar, modificando dietas y actividad física, para conseguir el objetivo final que es la reducción del peso.

## Referencias

1. Rao G, Burke LE, Spring BJ, et al, on behalf of the American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council. New and emerging weight management strategies for busy ambulatory settings: a scientific statement from the American Heart Association endorsed by the Society of Behavioral Medicine. *Circulation*. 2011;124(10):1182–1203
2. Phelan S, Nallari M, Darroch FE, and Wing R. What Do Physicians Recommend To Their Overweight and Obese Patients? *J Am Board Fam Med* 2009;22:115–122.

3. Exposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: metaanalysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:1-12.
4. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA, De Irala Estévez J. Gender, age, socio-demographic and lifestyle factors associated with major dietary patterns in the Spanish Project SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 285-92.
5. Maria Loreto Tarraga Marcos, Maria Josefa Panisello Royo, Nuria Rosich Domenech, , Josep Alins Presas, Eudald Castell Panisello, Ibrahim M. Sadek, Pedro J. Tárraga López. Mediterranean diet better adherence by digital intervention (MEDADIS study) on overweight and obese patients. *JONNPR* 2017;2(3):94-100. DOI: 10.19230/jonnpr.1249



## Editorial

Artículo español

# La Investigación, eje principal de la Educación Médica y de las Ciencias de la Salud.

## Research, the core of medical and health sciences training.

Arturo Jiménez Cruz

*Director de la Facultad de Medicina y Psicología. Universidad Autónoma de Baja California. México.*

En las universidades mejor evaluadas por las calificadoras de mayor prestigio internacional, se considera que la investigación es una herramienta fundamental para la formación de recursos humanos<sup>(1-3)</sup>. El "ranking" de las universidades del mundo (Academic Ranking of World Universities - ARWU) de Shanghái, es uno de los más utilizados<sup>(1)</sup>. Este "ranking" utiliza seis indicadores para clasificar a las universidades. Incluye el número de alumnos y profesores que han ganado premios Nobel y medallas "Fields", el número de investigadores altamente citados, el número de artículos publicados en revistas de Nature y Science, el número de artículos indexados en Science Citation Index - Expanded (SCIE) y Social Sciences Citation Index (SSCI), y el rendimiento per cápita respecto al tamaño de una institución. ARWU califica más de 1.200 universidades al año y las 500 mejores se publican en la página electrónica<sup>(1)</sup>. Otra de las instituciones de prestigio es "The Times Higher Education World University Rankings" que incluye una lista de las mejores universidades en el mundo. Esta calificadora valora la enseñanza, la investigación, la transferencia del conocimiento, y la misión internacional. Emplean 13 indicadores de rendimiento que incluyen comparaciones integrales y equilibradas que son valoradas por estudiantes, académicos, líderes universitarios, la industria y el gobierno. Este año incluyó a 400 universidades<sup>(2)</sup>. En ellos incluyen indicadores de rendimiento relevante a los estudiantes y a las familias, con el propósito de apoyarlos para seleccionar donde estudiar, incluyen indicadores como el cociente profesor:alumnos, el prestigio global de la universidad, los recursos totales, la mezcla internacional en el campus (estudiantes y profesores extranjeros), y la vinculación con las empresas. Además incluyen en la misión de la universidad la excelencia en investigación. El tercero de los "rankings" mundiales más prestigiados es el "Ranking de Universidades Mundiales QS"<sup>(3)</sup>. Este "ranking" ordena las mejores universidades en áreas individuales de conocimiento, que ha incluido 42 en 2016. El objetivo es ayudar a los potenciales estudiantes a identificar cuáles son las escuelas líderes mundiales en el tema que les interesa.

En la mayoría de universidades la investigación se incluye como una de las funciones sustantivas de las instituciones de educación superior. Además en las políticas nacionales de educación superior y en el discurso de los líderes de los gobiernos en el ámbito estatal y regional se promueve el desarrollo de la investigación como instrumento fundamental para el desarrollo del país.

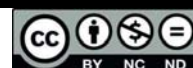
Sin embargo, debido al aumento en la demanda y a la necesidad de mayor cobertura, sobre todo en los países emergentes, se han observado pocos profesores con el grado de doctor. En los setentas se contrataron profesores sin doctorado y/o sin experiencia en investigación, que posteriormente no continuaron con una formación de postgrado de calidad. Este proceso provocó una falta de contacto de los estudiantes con profesores que hacen investigación, una actitud de indiferencia de las autoridades, los profesores y los alumnos hacía la investigación, y como resultado, una limitada capacidad crítica, generadora de conocimiento y de inventiva en sus egresados y profesores. El pensamiento crítico, esencial para la educación en todos los niveles ha sido escaso y limitado a casos excepcionales.

Esta situación requiere de una transición en la educación médica y de ciencias de la salud, de la medicina basada en eminencias (vacas sagradas, referentes, famosos en los medios, padres, abuelos, o autoridades de cualquier tipo, etc.) a la medicina basada en evidencias; de la medicina basadas en la fé (yo creo, yo pienso), a la medicina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ajimenez@uabc.edu.mx](mailto:ajimenez@uabc.edu.mx) (Arturo Jimenez Cruz).

Recibido el 26 de octubre de 2016; aceptado el 2 de noviembre 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.

basada en lo que las evidencias sugieren o indican como y cual debe ser la mejor decisión relativo al método diagnóstico, para valorar los riesgos de una enfermedad, para instituir un tratamiento, o predecir el pronóstico.

Ese tipo de educación ha dificultado la generación de conocimiento y el registro de patentes en algunas instituciones de educación superior. Entre otras, se puede incluir la insuficiencia de recursos asignados a las instituciones de educación superior, la prioridad para el manejo de las universidades, sobre lo que le interesa a los políticos o a los gobiernos, sobre la academia. En lo interno las universidades han sido absorbidas por la resistencia de algunos líderes, autoridades y profesores que no aceptan la importancia de la investigación como instrumento del aprendizaje, y por lo tanto previenen el tránsito para la generación de espacios de aprendizaje donde el pensamiento crítico sea un instrumento fundamental en la educación superior.

La investigación científica (IC) permite descubrir, afinar, y aplicar los conocimientos en el contexto cultural, étnico, geográfico, económico, social, etc., lo que significa que los resultados de una investigación, en un entorno con una población con determinados niveles de educación, con una cultura hacia la salud, la enfermedad y la muerte, y un sistema sanitario, etc., podrían no tener reproducibilidad en poblaciones con distintas características culturales o sistema sanitario; y por lo tanto es necesario realizar investigaciones en el ámbito regional y local; la IC es un proceso de aprendizaje que permite que los profesores y los alumnos aprendan a discriminar entre las evidencias científicas de calidad y la literatura basura; de no hacerlo formamos profesionales repetidores de conocimientos transmitidos por otros, que pueden tener conflicto de interés con una empresa privada, un gobierno, incluso con su propio despacho o consultorio; la IC otorga las herramientas necesarias para el autoaprendizaje; sin este, un egresado dependerá toda la vida de lo que le otorguen sin espíritu crítico los intereses creados, y esos pueden provenir de libros, artículos o los conferencistas; la IC previene el manejo sesgado de la información de parte de empresas, instituciones, gobierno, ejecutivos y académicos con conflicto de interés; los resultados de la investigación otorgan prestigio a la universidad y facilita mejores oportunidades de trabajo o de estudios de postgrado para el egresado, mejores oportunidades a sus académicos para realizar intercambios y a las instituciones les facilita realizar convenios con instituciones con visiones diferentes y enriquecedoras; con la IC el estudiante de licenciatura o de postgrado toma contacto con investigadores, lo que aumenta el interés para realizar investigación, e incrementa la masa crítica de un país. Sin masa crítica un país no tiene democracia, no tiene autonomía ni soberanía, y depende no de la información razonada sino la que se acerca al corazón o a los intereses; lo que dificulta el desarrollo de un país y reduce las posibilidades de disminuir la inequidades sociales; la IC mejora la calidad de la atención médica. Sin la aplicación de la medicina basada en evidencias, las experiencias del médico y el respeto a la voluntad del paciente, la calidad de la atención disminuye; la no utilización de la información adecuada y de vanguardia pone en riesgo la vida, la calidad de vida y aumenta los efectos indeseables; el modelo de observación, experimentación, razonamiento, interpretación y evaluación, es un aprendizaje que puede aplicarse en actividades de la vida diaria y profesional, lo que mejora la calidad de vida del médico, su familia y la de los pacientes.

Para transitar a una etapa del aprendizaje donde el pensamiento crítico sea el eje de la enseñanza y un país se enfrente a los retos de una sociedad globalizada y en constante competencia, se debe aumentar la masa crítica, y para ello se requiere de voluntad política y académica para cambiar el paradigma y establecer la investigación como eje primordial del aprendizaje en el nivel superior.

Es necesario transitar de profesores sin preparación para la generación de conocimiento o para la innovación, hacia profesores que generen los conocimientos y compartan sus experiencias, discutan con los alumnos la calidad de la información disponible y critiquen el proceso de generación del conocimiento, los resultados y las conclusiones.

## Referencias

1. <http://www.shanghairanking.com/es/>. accesado el 18 de octubre de 2016.
2. [https://www.timeshighereducation.com/world-university-rankings/2016/world-ranking#!/page/0/length/25/sort\\_by/rank\\_label/sort\\_order/asc/cols/rank\\_only](https://www.timeshighereducation.com/world-university-rankings/2016/world-ranking#!/page/0/length/25/sort_by/rank_label/sort_order/asc/cols/rank_only)
3. <http://www.topuniversities.com/university-rankings-articles/university-subject-rankings/qs-world-university-rankings-subject-methodology>





Artículo Especial

Artículo inglés

## Fad diets, miracle diets, diet cult... but no results.

## Dietas de moda, dietas milagro, culto a las dietas... sin resultados.

Ignacio Jáuregui-Lobera

Universidad Pablo de Olavide. Sevilla. España.

### Abstract

Fad diets, miracle diets (in sum, diet cult) are diets that make promises of weight loss or other health advantages (e.g. longer life) without backing by solid science, and usually they are characterized by highly restrictive or unusual food choices. These diets are often supported by celebrities and some health “professionals”, and they result attractive among people who want to lose weight quickly. By means of pseudoscientific arguments, designers of fad, miracle or magic diets usually describe them as healthy diets with unusual properties but always with undoubted benefits. After revising the history of these diets and exploring the scientific evidence, it must be noted that there is not a diet better than eating less, moving more and eating lots of fruits and vegetables. In addition, it is necessary to be aware of our general daily habits, remembering that eating is important but it is not everything. Getting active is also very relevant to improve (or recover) our health. Summarizing, eating healthy and taking care of yourself are a duty but not a miracle.

### KEYWORDS

*Fad diets; miracle diets; diet cult; weight loss; healthy eating*

### Resumen

Las dietas de moda o dietas milagro (culto a las dietas) son dietas que hacen promesas de pérdida de peso o beneficios para la salud (por ejemplo, prolongar la vida) sin tener un sólido soporte científico y habitualmente se caracterizan por ser muy restrictivas o por elecciones dietéticas inusuales. Muchas veces estas dietas están promocionadas por celebridades y por algunos “profesionales” de la salud y suelen resultar atractivas para la gente que desea perder peso rápidamente. Mediante argumentos pseudocientíficos, los diseñadores de estas dietas milagrosas o mágicas habitualmente las describen como saludables y con extrañas propiedades pero siempre con indudables beneficios. Tras revisar la historia de estas dietas y explorar la evidencia científica, debe decirse que no hay una dieta mejor que comer menos, moverse más y comer gran cantidad de frutas y verduras. Además, es necesario ser consciente de nuestros hábitos diarios en general, recordando que comer es importante pero no lo es todo. Estar activo es también muy importante para mejorar (o recuperar) nuestra salud. En resumen, comer de modo saludable y cuidar de sí mismo son una obligación pero no un milagro.

### PALABRAS CLAVE

*Dietas de moda, dietas milagro, culto a las dietas, pérdida de peso, comer sano*

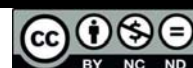
## AT THE BEGINNING...

The word diet, usually referred to food and drink usually consumed, did not appear in Western languages until the thirteenth century and it also had another meaning: “a way of life.” In this regard, “a way of life” was the meaning of diet in ancient Greece, the term coming from “diaita”. “Diaita” was a way of life and the way of living following the advise of physicians so it included not only “food” but other daily habits. Similar to “diaita”, the Latin concept of “diaitan” meant to conduct, govern or lead one’s life. Finally, the Latin term “diaeta” comes from these roots (“diaita”, “diatan”), including a diet in one’s way of life. Diet had other meanings such as regimens prescribed (dietary or others) by doctors (for example in the Middle Ages). It was common that diets were “fasts” or strict ways of eating for specific purposes (often religious). This idea of diet survives from the Middle Ages to now in the popular knowledge thus describing a way of eating specifically done to achieve a weight loss goal<sup>1</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ijl@tcasevilla.com](mailto:ijl@tcasevilla.com) (Ignacio Jáuregui-Lobera).

Recibido el 2 de enero de 2017; aceptado el 9 de enero de 2017.



Followers of the ancient Greek physician Hippocrates recommended a diet of light and emollient foods, slow running, hard work, wrestling, sea-water enemas, walking about naked and vomiting after lunch. The Greeks believed that being fat was morally and physically detrimental, the result of luxury and corruption, so food and living should be plain with nothing to unduly stir the passions or arouse the appetites<sup>2</sup>. In 1087, the "first" documented liquid diet appeared when William "the Conqueror" had become too heavy to ride his horse, so he decided that he would stop eating solid foods and only partake in a "liquid diet" that consisted only of alcohol in an attempt to lose weight. If the tale is true, this is the first recorded instance in which an individual changed his or her food intake habits to lose weight<sup>3</sup>.

Despite these ideas of diet, mainly related to lose weight (for several reasons), women immortalized in Stone Age sculpture were fat; there is no other word for it<sup>4</sup>. In fact, obesity was already a fact of life for Palaeolithic man (or at least for Palaeolithic women). Images of obesity have recurred over the ages. But from ancient Greece and early Christian concepts on, diet has been related to duty and morality. Thus "diatetica" is a plan for living and eating that, though relevant today, has been largely discarded in favour of the faster and more superficial approaches that have their roots in popular early modern diet regimens<sup>2</sup>.

## NEW ERA OF DIETS

Apart from these historical curiosities, it was William Banting who wrote (in 1863) a booklet called *Letter on Corpulence, Addressed to the Public*. In this letter, Banting explained the particular plan for the diet he had followed. He was not feeling healthy, and noticed that he had put on weight so his doctor recommended to cut sugars and starches from his meals, thus becoming the first to record the progress achieved by consuming a low-carbohydrate diet. He ate only protein (meat and fish, poultry) along with a combination of green vegetables and fruits. As result, William lost 22-23 kilos in less than 12 months<sup>5</sup>. Banting took four meals per day (meat, greens, fruits, and dry wine) and his emphasis was on avoiding sugar, saccharine matter, starches, beer, milk and butter. His success was indubitable and nowadays questions such as "do you bant?" or "are you banting?" are in use referring to his method, and sometimes even to dieting in general.

Not long after Banting's success several companies began marketing a variety of products to promote weight loss by means of different ingredients not always clearly healthy. The objective was to lose weight with chemicals (e.g. thyroid hormones, amphetamines). Later, at the beginning of the 20<sup>th</sup> century, the focus changed from chemicals to calories. A successful book in 1918 (*Diet and Health*, L.H. Peters)<sup>6</sup> introduced the concept of counting calories. The basic idea was: *view the calories as a measurement and rather than judge meals by portion size*. Peter's point of view was that in order to lose weight one must stay under 1200 kcal/day., counting calories was the base of hundreds of diets. After chemicals. In fact, conventional diets, books and health education are clearly based on the concept of restricting calories as a sure way to lose weight. But would there be a difference in case 1,500 kcal/day were consumed from fruits and vegetables vs. 1,500 kcal/day from cookies and candies? Now we know that a proper calorie intake is only one part of good nutrition. We can obtain more than 50 nutrients in any food, which we need. Calories and nutrition are not the same. Balance of nutrients is the key in order to avoid overweight and undernutrition states.

## FAD DIETS, MIRACLE DIETS

Taken into account the above-mentioned concepts (chemicals, counting calories, balance of nutrients) it is possible to state what a healthy diet is or to explain the bases of medical nutrition therapies. Nevertheless, many *fad diets* emerged by means of different intentional manipulations of those concepts (we can refer to them as *miracle diets* or *diet cult*, among other terms). All these fad diets are designed for individuals and/or companies trying to convince followers that their diet is the one true way to eat in order to reach the best health status. These diets usually promise fast weight loss and great physical health., The designers try to convince people with pseudoscientific arguments despite not being based on established scientific results. Celebrities or medical professionals are usually involved in order to promote fad diets. Branded products, conferences, books, etc. are the common way to spread the supposed benefits of such diets.

Fad diets have their misleading weight loss claims such as the promise of solving weight problems without having to change the lifestyle in any way, a rapid weight loss (more than 9-10 kilos of body fat/week), magical fat-burning effects of some foods (e.g. grapefruit diet) or hidden ingredients in foods (the coffee diet). They promote avoidance or severe limitation of a whole food group (e.g. dairy products or a staple food such as wheat) suggesting their substitution for expensive doses of vitamin and mineral supplements. In addition, these diets advise eating mainly one type of food (e.g. cabbage soup, chocolate or eggs) or avoiding all cooked foods (e.g. the raw food diet). They recommend eating foods only in particular combinations based on the genetic type or blood group, and they spread the idea that being overweight is related to food allergies, east infections, etc. Other characteristics of these diets are the recommendation of "detoxing" or avoiding foods in certain combinations (such as fruit with meals), offering evidence based only on a celebrity or claims that one can survive without food or having liquid meals only. All these recommendations are focused on the appearance rather than on health benefits. Finally, selling products or supplements, the recommendation of eating non-food items (e.g. cotton wool), recommendations based on a single study, the same diet recommended for everyone (without accounting for specific needs) and diets based on "secrets" that doctors are yet to discover are other topics of these diets<sup>7</sup>.

Generally, fad diets promise fast weight loss as well as fat loss and they are related to the so called "yo-yo effect": The dieter is not able to maintain the weight loss over the long-term and begins to gain weight back. Fad diets may be classified as high-protein diets, low carbohydrates diets (low-carb diets), very low calorie diets, diets with micronutrients deficiencies, etc. The list of fad diets is almost infinite, many times with flamboyant names such as "The 4-hour body",

“5:2 diet”, “Dukan diet”, “Israeli Army diet”, “Morning banana diet”, “Palaeolithic diet”, “High carb/low fat diets”, “Food combining diets”, “Liquid diets”, “The Mayo Clinic diet”, “Ketogenic diets”, “The Montignac diet”, “The Atkins diet”, “The Moon diet”, etc.

The true characteristics of these diets are:

- These diets are usually monotonous despite their promises.
- Generally they are deficient with respect to some macronutrients as well as considering vitamins and minerals.
- Their calorie content is usually low bearing in mind the individuals' requirements.
- The person loses weight by losing fluids and electrolytes and reducing the protein stores and the body fat mass.
- The “yo-yo effect” is a frequent consequence of these diets.
- There is no “wonder-diet” one can follow without some associated nutritional or health risk.

## SOME EVIDENCES

There are many evidences about the fraud (or uselessness) of these fad and miracle diets. Recently, Zamora and Perez-Llamas<sup>8</sup> concluded that satiating and lipolytic products do not influence weight loss when taking a low-calorie diet. Weight, Body Mass Index and waist circumference were similar after following that low-calorie diet (1,500 Kcal/day) with or without satiating and lipolytic supplements.

Another study, based on ketogenic diets<sup>9</sup>, showed that ketogenic and conventional diets are similarly effective in weight loss. However, the former often show side effects. Besides, some limitations exist for use against part of conventional diets. There is evidence that adherence to the meal plan has a greater influence on the efficacy than the distribution of macronutrients. In this way, efforts to improve treatments for obesity should focus on increasing adherence.

With respect to low-glycaemic index-low-fat-high-protein diets, Dumesnil et al.<sup>10</sup> have reported that a low-glycaemic index-low-fat-high-protein content diet might have unique beneficial effects compared with the conventional American Heart Association diet for the treatment of the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese patients. Nevertheless they add that their study was a short-term intervention and additional trials are clearly needed to document the long-term efficacy of this dietary approach. One of the diets compared in this study was the Montignac diet.

Hypocaloric diets have been compared in another study based on two different types (40% carbohydrate/30% protein/30% fat vs. 55% carbohydrate/15% protein/30% fat). As result, authors found that after one year of follow-up there was no difference in weight loss between these two diets. After all they concluded that the hypocaloric diets with different protein/carbohydrate ratios produced similar changes in weight<sup>11</sup>.

The effect of these hypocaloric diets on hypercholesterolemic obese women was studied recently. Authors aimed to evaluate the interactions of a higher protein vs. a lower protein diet with or without a concomitant progressive resistance training program on body composition and lipoprotein profile in hypercholesterolemic obese women. The result was that resistance training played a key role in improving LDL-cholesterol and total-cholesterol; in addition, a lower protein intake (< 22% of daily energy intake as proteins) was found to achieve a significantly greater reduction in LDL-cholesterol<sup>12</sup>.

High-fat, low-carbohydrate diets have been compared with low-fat high-carbohydrate diets. In a study with these two hypocaloric diets, authors found a similar weight loss after 12 weeks<sup>13</sup>.

## CONCLUSIONS

It seems that there is not a diet better than eating less, moving more and eating lots of fruits and vegetables. People need to stay more aware of their habits. Regular meals (starting by a good breakfast) are necessary, eating lower fat foods (e.g. lean meat) and lower fat dairy products are also basic rules for eating healthy. Snacks and desserts must be generally based on fruits and vegetables. In addition people must watch the portion sizes they consume. Eating is important but it is not everything. Getting active (e.g. 30 minutes daily of moderate physical exercise) is also very relevant to improve (or recover) health. And with respect to diets, one must be realistic about weight loss. Losing 0,5-1 kg/week is a full of common sense objective, no more. Other promises, other objectives, are fraudulent and, at the end, unattainable.

## References

1. Bartoš H. Philosophy and dietetics in the Hippocratic Regimen. A delicate balance of health. *Stud Anc Med* 2015;44:1-313.
2. Foxcroft L. *The Origin of the Diet*. London: Profile Books;2011.
3. Gruber B. The history of diets and dieting. [cited 2017 Jan 5]. Available from: <https://www.carbsmart.com/historydiets.html>
4. Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of Obesity. Etiology and Pathophysiology*. 2nd ed. Boca Raton FL: CRC Press; 2003.
5. Edwardes C. Mr Banting's Old Diet Revolution. *The Telegraph*, 2016 Dec 30.
6. Peters LH. *Diet and Health: With Key to the Calories*. Baltimore: Reilly and Lee; 1918.
7. Porter S. *Fad Diets*. The Association of UK dietitians (BDA). Food Factsheet 2014.

8. Zamora S, Pérez-Llamas F. Errors and myths in feeding and nutrition: impact on the problems of obesity. *Nutr Hosp* 2013;28 Suppl5:81-8.
9. Covarrubias P, Aburto M, Sámano LF. Ketogenic diets in the treatment of overweight and obesity. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2013; 33:98-111.
10. Dumesnil JG, Turgeon J, Tremblay A, Poirier P, Gilbert M, Gagnon L, et al. Effect of a low-glycaemic index-low-fat-high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men. *Br J Nutr*. 2001 Nov;86:557-68.
11. Calleja Fernández A, Vidal Casariego A, Cano Rodríguez I, Ballesteros Pomar MD. One-year effectiveness of two hypocaloric diets with different protein/carbohydrate ratios in weight loss and insulin resistance. *Nutr Hosp* 2012;27:2093-101.
12. García-Unciti M, Martínez JA, Izquierdo M, Gorostiaga EM, Grijalba A, Ibañez J. Effect of resistance training and hypocaloric diets with different protein content on body composition and lipid profile in hypercholesterolemic obese women. *Nutr Hosp* 2012;27:1511-20.
13. Ruth MR, Port AM, Shah M, Bourland AC, Istfan NW, Nelson KP, et al. Consuming a hypocaloric high fat low carbohydrate diet for 12 weeks lowers C-reactive protein, and raises serum adiponectin and high density lipoprotein-cholesterol in obese subjects. *Metabolism*. 2013;62:1779-87.



## Original

Artículo inglés

# Mediterranean diet better adherence by digital intervention (MEDADIS study) on overweight and obese patients.

Efectos de una mejor adherencia a la dieta mediterránea por intervención digital (estudio MEDADIS) en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Maria Loreto Tarraga Marcos<sup>1</sup>, Maria Josefa Panisello Royo<sup>2</sup>, Nuria Rosich Domenech<sup>3</sup>, Josep Alins Presas<sup>4</sup>, Eudald Castell Panisello<sup>5</sup>, Ibrahim M. Sadek<sup>6</sup>, Pedro J. Tárraga López<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Geriatric Residency Nurse, Albacete. España.

<sup>2</sup>Internal Medicine, Barcelona. España.

<sup>3</sup>Nutrition Unit – Igualada, Barcelona. España.

<sup>4</sup>Family and Community Medicine. ABS ABRERA. España.

<sup>5</sup>FUFOSA Health Foundation. Madrid. España.

<sup>6</sup>Resident of Family and Community Medicine, EAP 5. Albacete. España.

<sup>7</sup>Family and Community Medicine, EAP 5. Albacete. Associate Professor of Medicine University of Castilla-La Mancha. España.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the impact of based behavioral interventions delivered by digital platform to increase adherence to Mediterranean diet and physical activity in overweight or obese patients detected by laboral health service.

**Methods:** Randomized, controlled, double-blind, parallel clinical trial comparing 2 arms, multicenter study in overweight and obese patients with a 12-month follow-up. Patients were randomized into two groups: Intervention in Primary Care Centers with a Medtep telematic platform support (G2) and a control group that was allowed to evolve under normal conditions (G1). Variables were collected: Weight, height, BMI, waist circumference, lipid parameters, blood pressure and glycemia.

**Results:** 120 patients were included in the study where 60 were randomized to Group 2 and 60 to Group 1. 58.6% of the study population were women and 41.4% were men. In the intervention group, the subjects reduced their weight by an average of 6.5 kg, while the control group increased slightly more than 1.5 kg.

It is observed that total cholesterol was reduced in both groups. On the other hand Triglycerides were significantly reduced more in the study group, without achieving significant differences in the control group ( $p = 0.710$ ). HDL cholesterol was increased in both groups.

**Conclusion:** The group in which no intervention, weight gain normal evolution was made.

## KEYWORDS

Telemedicine; Obesity; Health care

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar el impacto de una intervención conductual a través de una plataforma digital para aumentar la adherencia a la dieta mediterránea ya la actividad física en pacientes con sobrepeso u obesidad detectados por el servicio de salud laboral.

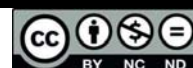
**Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego que comparó el estudio multicéntrico de 2 brazos en pacientes con sobrepeso y obesidad con un seguimiento de 12 meses. Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos: Intervención en Centros de Atención Primaria con soporte de plataforma telemática Medtep (G2) y un grupo de control que se permitió evolucionar en condiciones normales (G1). Se recogieron variables: Peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, Parámetros, presión arterial y glucemia.

**Resultados:** Se incluyeron 120 pacientes en el estudio, de los cuales 60 fueron asignados al azar al Grupo 2 y 60 al Grupo 1. El 52,75% de la población estudiada eran mujeres y el 47,25% hombres. En el grupo de intervención, los sujetos redujeron su peso en un promedio de 6,5 kg, mientras que el grupo control aumentó ligeramente más de 1,5 kg.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pitarraga@sescam.jccm.es](mailto:pitarraga@sescam.jccm.es) (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 12 de diciembre de 2016; aceptado el 19 de diciembre de 2016.



Se observa que el colesterol total se redujo en ambos grupos. Por otro lado, los triglicéridos se redujeron significativamente más en el grupo de estudio, sin lograr diferencias significativas en el grupo de control ( $p = 0,710$ ). El colesterol HDL se incrementó en ambos grupos.

**Conclusión:** En el Grupo control que no se realizó intervención, los pacientes aumentaron de peso en evolución normal.

## PALABRAS CLAVE

*Telemedicina; Obesidad; Atención de Primaria de salud*

## Introduction

Prevalence of obesity is steadily increasing in developing countries and has become a serious public health issue. According to an estimation made by the World Health Organization (WHO), at least 500 million people worldwide were obese in 2008<sup>1</sup>. They also predicted that by 2015, approximately 2.3 billion adults would be overweight and more than 700 million would be obese.

More than a half of Spain adults' population (60.9%) is overweight or obese<sup>2</sup> which greatly increases their risks for type 2 diabetes, hypertension, hyperlipidemia, heart disease, stroke, and some types of cancer. Even modest weight loss of 5%–10% of initial body weight can reduce the risk of these negative health consequences<sup>3,4,5</sup>. National guidelines target the reduction of total and abdominal obesity through increased physical activity, caloric restriction and behavioral lifestyle interventions<sup>6</sup>. Although the primary recommendations for treatment of obese patients include calorie reductions through diet, increasing physical activity, and behavior modification<sup>7,8</sup> research has demonstrated that frequently and unfortunately, proactive discussions do not always occur between patients and health care providers<sup>9,10</sup>.

Although physicians see an estimated 25% of the US population every month<sup>11</sup> and similarly proportion happens in Spain, the adult population of middle age do not visit their family physician for laboral reasons and it has been increased after economical crisis. On the other hand this population is visited by laboral health care systems annual in our country. Frequently after that the patient shows at his doctor the results and again nothing is done. In fact, only 29% to 42% of overweight and obese patients report that they had been counseled by their physicians to lose weight<sup>12,13</sup>. Similarly, obesity-related counseling is included in approximately 20% to 36% of visits with primary care physicians<sup>14,15</sup>. Limited weight loss counseling may reflect the many barriers physicians face, including limited time, lack of reimbursement, limited training, and perceived lack of interest on the part of their patients<sup>16</sup>.

Patients who report receiving physician counseling about weight loss are up to 2 times more likely to report that they are currently trying to lose weight<sup>12,17</sup>.

For those that present overweight or obesity at report laboral health care systems, it could be a moment to deal with the overweight and obese problem. Attending that limited time, is one of barriers physicians have. Busy health professionals need effective tools and easy strategies less time consumer to facilitate healthy eating and increase physical activity in their overweight and obese patients. Communication technologies such as mobile phones offer a potentially powerful approach for addressing common barriers to health behavior change through delivering convenient, individually tailored, and contextually meaningful behavioral interventions with less effort. There is research evidence suggesting that smartphones are a useful tool for interventions seeking to improve health outcomes<sup>18-20</sup>. Cochrane database study analyzed different studies aimed to assess the effects of interactive computer-based interventions for weight loss or weight maintenance in overweight or obese people. The study concludes by saying that, compared to in-person interventions, interactive computer-based interventions result in smaller weight losses and lower levels of weight maintenance<sup>21</sup>. Although more than 10.000 consumer health applications for smartphones, few applications have been subjected to clinical trials to test effectiveness in changing health behaviors.

The major goals of our pilot study were to evaluate the feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of theoretically based behavioral interventions delivered by digital platform to increase physical activity and increased adherence to Mediterranean diet based in motivational intervention resulting in weight loss in patients remitted by their laboral health service with overweight and obesity.

The **Mediterranean diet better adherence by digital intervention study MEDADIS** randomized 120 eligible participants to receive none intervention or a Smart technological by self-monitoring intervention by digital platform multiaccessorie based on mediterranean diet and exercise for 12 months.

## Methods

### Study design and participants

Randomized, controlled, double-blind, parallel clinical trial with 2 arms and 12-month follow-up.

From March 2015 to Juny 2016, all overweight or obese men and women aged 30 to 65 years diagnosed for physician health laboral services, with no evidence of participation in diet reduction programs within the last 12 months. All of them completed a personal health and medical history questionnaire which served as a screening tool. Exclusion criteria were type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (plasma glucose levels of 140 -200 mg/dL 7.8-11.1 mmol/L 2 hours after a 75 g oral glucose load), hypertension (blood pressure 140/90 mm Hg) or if the participant was taking antihypertensive medication, cardiovascular disease, psychiatric problems, history of alcohol abuse (intake of 500 g/wk in the last year), current smoking, active cancer, hipotiroidism. No patient was pregnant or became pregnant during the study. The study was approved by the institutional committee of ethical practice and all study participants gave written informed consent. Participants were individually assigned to either the intervention or the nihilistic control group by a

number generated informatically. Neither nurses nor physician who visited participants did not have access to the randomization list.

## Interventions

Patients were randomized into two intervention groups: (G1) No intervention (G2) intervention in Primary Care with the support of a digital platform in Primary Care Centers. Medtep platform offered to participants in the intervention group (G2) access to the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) and keep ongoing about level of adherence. Adherence to the Mediterranean diet was assessed using the validated 14-point MEDAS, adaptation of a previously validated 9-item index. The MEDAS was developed within the PREDIMED study group. The MEDAS can rapidly estimate Mediterranean diet adherence and may be useful in the clinic. The 14-item screener includes 12 questions about food consumption frequency and two questions about food intake habits characteristic of the Spanish Mediterranean diet (Table 1).

	<b>G0 (n=60)</b>	<b>G2 (n=60)</b>	<b>P</b>
women (n;60)	35 (53,3)	34 (52,3)	
man (n;60)	25 (46,7)	26 (47,7)	0,931
Age (years)	43,85 (7,2)	47,13 (6,4)	0,946
Baseline Weight (kg)	80,86 (11,2)	86,06 (13,17)	0,329
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,13 (3,2)	30,34 (3,26)	0,735
Waist circumference (cm)	78,31 (4,73)	84,98 (9,32)	0,202

Data are reported as mean and (standard deviation) or number y (percentage). G0: control group G2:doctor's visit + Telemedicine group;; Kg: kilograms; BMI: Body mass index; Cm: centimeters; Kg / m2: kg divided by height in meters squared; Mg / dL: milligrams per deciliter. HDL: high density lipoprotein. The comparison between means was performed with Student't test for independent groups.

Participants knew their initial level of adherence previously to intervention. After that health professional asked them to answer the test every day (self monitoring food diary) and the platform gave to the participant the level of adherence weekly. In that way this tool was useful in evaluating the compliance with Mediterranean diet allowing personalized dietary advice given automatically by platform. At the same time the platform proposed to the participant getting better results in the aspects without good compliance. To facilitate it some recipes were sent to them.

The protocol applied in G1-2 after the first visit: visits were scheduled at 15 days, one month, 3 months, 6 months and 12 months. In each of the visits anthropometric data were collected, physical activity level was reviewed, adherence to the Mediterranean diet using the data recorded by the patient in the Medtep digital platform was reviewed and the patient was encouraged to improve adherence level to the Mediterranean diet.

## Variables and measurements

Weight in kilograms (kg) wearing very light clothes was measured using a digital scale (range from 0.1 to 150 kg and precision of 0.1 kg), height in meters (m) with the subject barefoot using Harpenden digital stadiometer (range from 0.7 To 2.05 m and precision of 1 mm) and BMI was calculated (kg / m2). Waist-circumference was measured in the horizontal plane midway between lowest rib and the iliac crest. 0.1 cm at the end of a normal expiration.

Assays for serum total and high-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and glucose levels were performed in the chemistry laboratory.

## Sample size

To assess the statistical power of this study "a posteriori" it was assumed, with a confidence level of 95%, a proportion of 30% to reach the objective in the control group and 70% in the experimental group. The total number of participants was 120. The study power to detect a RR other than 1 was 99.69%.

## Statistical analysis

All calculations were performed using the SPSS v19.0 statistics program. Quantitative variables are presented as mean and standard deviation (SD), qualitative ones as exact amount and percentage. The comparison of means during the follow-up has been performed by analyzing the variance of repeated measures. When the criteria of normality and specificity were not met, the non-parametric Friedman test was applied.

## Results

One hundred twenty participants were randomly assigned to the intervention (n= 60) or control group (n = 60). One hundred twenty participants were randomly assigned to the intervention (n= 60) or control group (n = 60). Because



participants were screened for exclusion criteria, both groups were comparable. Table I shows this comparison, without observing significant differences between the considered variables, which supports a correct randomization. It can be seen globally and in both groups that, on average, the participants were obese and presented high values of total cholesterol (TC) and triglycerides (TG). Tables II y III shows the evolution of weight, BMI and waist circumference (WC) between these two groups. An analysis of the variance of repeated measures showed that G2 group decreased in weight throughout the study but G0 Increase in weight,

	Basal	12 months	p
<b>G0 (n=60)</b>	80,86 (11,21)	81,9 (13,3)	<0,001
<b>G2 (n=60)</b>	86,50 (13,2)	70,4 (16,29)	<0,001
<b>Total (n=120)</b>	83,45 (12,49)	80,7 (13,96)	<0,001

Data, in kilograms, are reported as mean and (standard deviation). G0: Cotrol group; G2: Consultation + Telemedicine; The comparison between the means was performed with the Friedman test (repeated measures)

	Weight different (kg)	p	BMI different (kg/m <sup>2</sup> )	p	WC different (cm)	p
	Final-Initial		Final-Initial		Final-Initial	
<b>G0 (n=60)</b>	+1,04 (2,2)	<0,001	+1,2 (0,9)	<0,001	-0,73(0,7)	<0,001
<b>G2 (n=60)</b>	-6,65 (1,9)	<0,001	-2,65 (0,6)	<0,001	-2,78 (5,4)	<0,001
<b>Total (n=120)</b>	-3,845 (2,9)	<0,001	-1,4 (1,0)	<0,001	-2,2(5,3)	<0,001

G0: Control group; G2: doctor's visit + Telemedicine group; kg: kilogramos; BMI: Body mass index; Cm: centimeters; Kg / m2: kg divided by height in meters squared. PC: waist circumference. The comparison between the means was done with Student's t-test for paired groups.

When assessing all participants (60 in G1 and 60 in G2) in G2 the initial and final examinations, a decrease in all parameters related to body weight can be observed, While increasing in G1 , except in the Waist- circumference (WC) Which also decreases but to a lesser proportion in which no significant changes were observed (p = 0.317).

Analytical parameters:

Reduction in lipid parameters was detected (Table IV). It is observed that total cholesterol was reduced in both groups. On the other hand Triglycerides were significantly reduced more in the study group, without achieving significant differences in the control group (p = 0.710). HDL cholesterol was increased in both groups.

Groups	Initial TC	Final TC	p	Initial TG	Final TG	p	Initial HDL-c	Final HDL-c	p
Global (n=120)	243,53 (32,45)	235,95 (34,5)	<0,001	161 -58,9	155,3 (53,51)	0,005	52,45 (13,7)	53,98 (12,6)	<0,001
G0 (n=61)	240,5 (35,86)	235,2 (34,6)	0,027	149,43 (51,29)	157,53 (53,3)	0,003	55,07 -12,98	56,2 (12,8)	0,017
G2 (n=60)	246,76 (28,53)	236,72 (32,8)	0,007	172,58 -62,6	153,15 -54,5	0,710	49,83 (12,5)	51,55 (12,4)	<0,001

Data are reported as mean and (standard deviation). TC: Total cholesterol; TG: Trglycerides; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol. G1: Intervention group (consultation and use of the digital platform); G2: Control group (habitual tips for losing weight in their primary care centers). The comparison of means was done with Student's t for paired data.

## Discussion:

In this study we tested the hypothesis that a technology-enhanced weight loss intervention aimed at reducing body weight by 5% or more was effective at 1 year. The physiological rationale underlying this hypothesis are that obesity is a difficult problem, such that at most, only 10% of people going on a diet manage to keep the weight off in long term

In this study, the addition of telemedicine intervention was most effective in the 12-month weight loss plan.

The results of the group without advice to lose weight show a expected evolution with weight gain. This fact seems striking because studies in our environment <sup>22</sup> show, as in other populations, that the tendency of the adult population is to progressively increase body weight. Investing this trend can be an instrument not sufficiently valued and that can be useful in the management of this authentic pandemic. <sup>23-25</sup>

While the recommendation to lose weight should be given to all overweight or obese patients <sup>3, 25,26</sup> there are many studies that have shown that this is not the case in clinical practice. In the majority of them the proportion of giving

the recommendation of weight loss, is between 20 and 36%<sup>14,15</sup> although in the study of Phelan et al<sup>27</sup> a proportion of 75.5% was reached. This lack of systematic recommendation happens despite the fact that patients receiving this advice from their GPs are twice as likely to achieve weight loss as those who did not receive it<sup>12,17</sup>. There is no clear consensus<sup>28</sup> on the barriers that explain this phenomenon, although perhaps the most invoked have been reasons for economic management, lack of motivation on the part of the patient and the lack of time and training of the professionals themselves<sup>29</sup>.

As obese individuals experience significantly higher mortality when compared with the non-obese population<sup>3,4</sup>, this phenomenon has a significant socioeconomic burden, necessitating strategies not only to manage overweight and obesity, but to prevent both of them<sup>5</sup>. Although numerous interventions such as lifestyle modification including exercise<sup>6-12</sup>, caloric restriction, nutritional, coaching and behavioral lifestyle interventions have been shown effective for both the prevention and treatment of obesity, some of these methods were found to have a limitation which required substantial inputs and repeated time-consuming processes<sup>30</sup>.

Recently, as new technologies are suffering an exponential increase and as the number of Smartphone users is increasing dramatically, many researchers have attempted to implement Smartphone applications, ordinarily called app, for health promotion<sup>31</sup> in general and for obesity treatment in particular. Many of them have demonstrated efficacy in obtaining successful weight reduction<sup>32-35</sup>. Although these studies are made in short time periods and in small population<sup>32, 36</sup>. Systematic review and meta-analysis done by Flores et al showed a significant weight reduction by mobile phone app intervention when compared with control groups<sup>20</sup>. This current meta-analysis suggested that mobile phone app interventions compared with various control interventions significantly reduced body weight by 1.04 kg, reduced BMI by 0.43 kg/m<sup>2</sup>, and nonsignificantly increased physical activity by an SMD of 0.40.

On the other hand our study is similar to published by Allen et al<sup>37</sup> which with a less intensive intervention with digital platform achieved a diminishing of 1.1 Kg/m<sup>2</sup> de BMI. This study randomized 68 obese adults to receive one of four interventions for six months: (1) intensive counseling intervention, (2) intensive counseling plus smartphone intervention, (3) a less intensive counseling plus smartphone intervention, and (4) smartphone intervention only achieved statistical significance differences. Authors concluded that the results of their pilot trial of a weight loss intervention provide preliminary support for using a smartphone application for self-monitoring as an adjunct to behavioral counseling. On the other hand our results are superior to the Carter et al which group followed up by digital platform showed a weight loss at six months of -1.3 kg (95% CI -2.7 to 0.1) with a change of BMI -0.5 kg/m<sup>2</sup> (95% CI -0.9 to 0.0)<sup>38</sup>.

However, we are far from achieving the recently published results of the retrospective study of the cohort of users of the Noom Coach app, in which an average weight reduction > of the 5 % was obtained in near of 50 % (46.70%) of population<sup>39</sup>. In this study a total of 35.921 participants were included, data entered between October 2012 and April 2014, of whom 77.9% reported a decrease in body weight while they were using app and they achieved a weight reduction of BMI changed from 30.2±0.1 to 28.1±0.1 kg/m<sup>2</sup> for males and 28.0±0.0 to 26.5±0.0 kg/m<sup>2</sup> for females, with 22.7% of all app users experiencing >10% weight reduction compared with baseline. It should be noted that it is a population with a mean BMI of 30.2 ± 0.1 kg / m<sup>2</sup> for men (obesity grade I) and 28.0 ± 0.0 kg / m<sup>2</sup> for women (overweight). While in our study we found no differences in sex, in this cohort weight loss was higher in the male population in relation to greater use of the app. This inferiority of our results would be congruent because the adherence of the app is greater than the one of the digital platform and this to the one made with support paper.

Unlike our study where the anthropometric data are those objectified by the health professional, in this the results are those referred by the users in the app. The study included users of the app participants who had registered at least twice a month for 6 months with an average follow-up of 267 days, it means almost 9 months. Dinner input frequency was the most important factor for successful weight loss (OR = 10.69; 95% CI = 6.20–19.53; p < 0.001), and more frequent input of weight significantly decreased the possibility of experiencing the yo-yo effect (OR = 0.59, 95% CI = 0.39–0.89; p < 0.001). In that way this study demonstrated the clinical utility of an app for successful weight reduction in the majority of the app users; the effects were more significant for individuals who monitored their weight and diet more frequently.

It is important to say that study was not a randomized, controlled trial (RCT) and thus comparisons with a control group not be made as it happens in our study and as we said all data are self-referred.

Our study does not allow us to know how much weight had the control factor of weight registration by health professionals and which had the use of the digital tool. Although the analysis shows that patients starting from a level of adherence at the beginning of 8.3, improved with their use so that at the end of the study was 9.9. Numerous studies have shown that simple weight monitoring can facilitate weight loss and / or maintenance after loss on the one hand; on the other, we know that a greater adherence to the DM is followed by an optimization of the same. In the SUN study on adherence to the Mediterranean diet and long-term weight change, it was observed that the group with greater adherence to the Mediterranean diet showed a lower risk of weight gain<sup>40</sup>. Thus, the results of both the second and third intervention groups lead us to suggest that we use new technologies to measure DM adherence and then use them to improve adherence levels. Further research will be needed to measure different programs for this purpose, programs that include different monitoring processes, intelligent, adhere to the profile of the user and can include gamification.

With the results of our study, we can observe how with a simple follow-up of both diet and physical activity through a telemedicine portal that can be easily accessed with a Smartphone, not only is it possible to stop gaining weight (+ 1,5 kg), but reduce it (-6.6 kg), thus preventing the serious consequences of obesity in the very near future.

## References

1. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. [2015-10-26]. *webcite* Global Health Observatory (GHO) data: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/obesity\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/)
2. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69: 579-87.
3. National Institutes of Health, "Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report," Tech. Rep. 98-4083, NIH Publication, Washington, DC, USA, 1998.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393– 403.
5. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diab Care* 2003;26:3230–6.
6. S. M. Grundy, B. Hansen, S. C. Smith Jr., J. I. Cleeman, and R. A. Kahn, "Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management," *Circulation* 2004;109: 551–556
7. National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2000.
8. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation* 2012;125(9):1157–1170.
9. Boardley D, Sherman C, Ambrosetti L, Lewis J. Obesity evaluation and intervention during family medicine well visits. *J Am Board Fam Med* 2007;20:252–257.
10. Flocke SA, Clark A, Schlessman K, Pomiecko G. Exercise, diet, and weight loss advice in the family medicine outpatient setting. *Fam Med* 2005;37:415–421.
11. Green LA, Fryer GEJ, Yawn BP, Lanier D, Dovey SM. The ecology of medical care revisited. *N Engl J Med* 2001;344:2021–2025.
12. Galuska DA, Will JC, Serdula MK. Are health care professionals advising obese patients to lose weight? *JAMA* 1999; 282:1576 – 8.
13. Nawaz H, Adams ML, Katz DL. Weight loss counseling by health care providers. *Am J Pub Health* 1999; 89:764 – 767.
14. McAlpine DD, Wilson AR. Trends in obesity-related counseling in primary care: 1995–2004. *Med Care* 2007;45:322–329.
15. Stafford RS, Rarhat JH, Misra B. National patterns of physician activities related to obesity management. *Arch Fam Med* 2000; 9:631–638.
16. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 2001;63: 2185–2196.
17. Sciamanna CN, Tate DF, Lang W, Wing RR. Who reports receiving advice to lose weight? Results from a multi-state survey. *Arch Int Med* 2000;160: 2334 –2339.
18. Zabinski, M.F., Celio, A.A., Wilfley, D.E. y Taylor, C.B. (2003) Prevention of eating disorders and obesity via the internet. *Cognitive Behaviour Therapy*, 32: 137–150.
19. Bardus M, Smith JR, Samaha L, Abraham C. Mobile Phone and Web 2.0 Technologies for Weight Management: A Systematic Scoping Review. *J Med Internet Res* 2015;17: e259
20. Flores Mateo, G., Granado-Font, E., Ferré-Grau, C., & Montaña-Carreras, X. (2015). Mobile Phone Apps to Promote Weight Loss and Increase Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 17, e253. <http://doi.org/10.2196/jmir.4836>
21. Wieland LS, Falzon L, Sciamanna CN, Trudeau KJ, Brodney S, Schwartz JE, Davidson KW. Interactive computer-based interventions for weight loss or weight maintenance in overweight or obese people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Aug 15 (8): CD007675. doi:10.1002/14651858.CD007675.pub2.
22. Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Rodríguez F, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes* 2000; 24:1677-1682.
23. Howard BV, Rutolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32: 855-867.
24. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004; 110: 2952–2967.
25. Krishna S, Boren S A, Balas E A. "Healthcare via cell phones: a systematic review," *Telemedicine and e-Health* 2009;15: 231–240
26. McTigue KM, Harris R, Hemphill B, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 139:933–949.
27. Harvey EL, Glenn AM, Kirk SF, Summerbell CD. An updated systematic review of interventions to improve health professionals' management of obesity. *Obes Rev* 2002; 3:35–55.
28. Phelan, S, Nallari M , Darroch FE, and Wing Rr. What Do Physicians Recommend To Their Overweight and

- Obese Patients? J Am Board Fam Med 2009; 22:115–122
29. Kushner RF. Barriers to providing nutrition counseling by physicians: a survey of primary care practitioners. *Prev Med* 1995; 24:546–552.
  30. Huang J, Yu H, Marin E, Brock S, Carden D, Davis T. Physicians' weight loss counseling in two public hospital primary care clinics. *Acad Med* 2004; 79: 156 –161.
  31. Zabinski, M.F., Celio, A.A., Wilfley, D.E. y Taylor, C.B. Prevention of eating disorders and obesity via the internet. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2003. 32: 137–50.
  32. Buntin, M. B., Burke, M. F., Hoaglin, M. C. y Blumenthal, D. The benefits of health information technology: a review of the recent literature shows predominantly positive results. *Health Affairs*. 2011; 30: 464–471.
  33. Krishna S, Boren S A, Balas E A. "Healthcare via cell phones: a systematic review," *Telemedicine and e-Health* 2009;15: 231–240.
  34. Cole-Lewis H and Kershaw T. "Text messaging as a tool for behavior change in disease prevention and management," *Epidemiologic Reviews* 2010; 32: 56–69.
  35. Blair SN, Haskell WL, Ho P et al., Assessment of habitual physical activity by a seven-day recall in a community survey and controlled experiments. *American Journal of Epidemiology* 1985;122: 794–804.
  36. Liu F, Kong X, Cao J, Chen S, Li C, Huang J, et al. Mobile phone intervention and weight loss among overweight and obese adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Epidemiol* 2015; 181:337-348
  37. Bacigalupo R, Cudd P, Littlewood C, Bissell P, Hawley MS, Buckley Woods H. Interventions employing mobile technology for overweight and obesity: An early systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2013 ; 14:279-291.
  38. Allen JK, Stephens J, Dennison Himmelfarb CR, Stewart KJ, Hauck S. Randomized controlled pilot study testing use of smartphone technology for obesity treatment. *J Obes*. 2013;15:159-167.
  39. Carter MC, Burley VJ, Nykjaer C, Cade JE. Adherence to a smartphone application for weight loss compared to website and paper diary: pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2013;15:e32. doi: 10.2196/jmir.2283..
  40. Chin SO, Keum C, Woo J, Park J, Chol HJ, Woo J, R SY. Successful weight reduction and maintenance by using a smartphone application in those with overweight and obesity. *Scientific Reports* 6, Article number: 34563 (2016). doi:10.1038/srep34563
  41. Beunza JJ, Toledo E, Hu FB, Bes-Rastrollo M, Serrano-Martinez M, et al. (2010) Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr* 92: 1484–1493.



Original  
Artículo inglés

## No favourable effects of Cr (III) supplementation on lipid metabolism on type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis of single and double-blind, randomized, placebo controlled trials.

Ningún efecto favorable de la suplementación de cr (III) en el metabolismo de lípidos en Diabetes tipo 2: meta-análisis de ensayos clínicos, simple y doble ciego, controlados con placebo.

Ismael San Mauro Martín<sup>1,2</sup>, Ana María Ruiz León<sup>1</sup>, Elena Garicano Vilar<sup>1</sup>, Luis Collado Yurrita<sup>2</sup>, María José Ciudad Cabañas<sup>2</sup>, Beatriz de Mateo Silleras<sup>3</sup>, María de Paz Redondo del Río<sup>3</sup>, María Alicia Camina Martín<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Research Centers of Nutrition and Health. Paseo de la Habana, 43. 28036, Madrid, Spain.

<sup>2</sup> Medicine Department. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal. Ciudad Universitaria. 28040, Madrid, Spain.

<sup>3</sup> Department of Nutrition and Food Science. Faculty of Medicine. Universidad de Valladolid. Av. Ramón y Cajal, 7. 47005, Valladolid. Spain.

### Abstract

**Introduction.** Type 2 diabetes mellitus is an important global health issue which prevalence has been increasing in the last years. Many studies have linked chromium supplementation with improvement of type 2 diabetes mellitus.

**Aim.** Perform a meta-analysis of single and double-blind, randomized, placebo controlled trials, where participants diagnosed of type 2 DM or glucose intolerants were supplemented with Cr (III).

**Methods.** Systematic literature search in electronic databases was conducted, using the following search terms: (diabetes) AND (chromium), until July, 2016. Eligible studies were limited to double or single-blind, parallel group, placebo-controlled, randomized clinical trials, comparing Cr mono or combined supplementation at least for 30 days against placebo, in subjects diagnosed of type 2 DM or with glucose intolerance.

**Results.** Total doses of Cr supplementation and brewer's yeast ranged from 20 to 1000 µg/day, and duration of supplementation ranged from 30 to 120 days. No statistically significant reduction was found in HDL-C (p=0.63), LDL-C (p=0.53) and TG (p=0.34) compared to placebo; with a weighted average effect size of -0.44 (95% CI: -2.2 to 1.33) mg/dL, -1.43 (95% CI: -5.94 to 3.08) mg/dL and -7.43 (95% CI: -22.67 to 7.82) mg/dL, respectively.

**Conclusion.** Evidence in our study suggests no favourable effects of chromium supplementation on lipid metabolism control in patients with type 2 diabetes.

### KEYWORDS

*Type 2 Diabetes mellitus; chromium; supplementation; hyperglycaemia.*

### Resumen

**Introducción.** Diabetes mellitus tipo II es un importante problema de salud mundial cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años. Muchos estudios han relacionado los suplementos de cromo con la mejora de la diabetes mellitus tipo 2.

**Objetivo.** Realizar un meta-análisis de ensayos individuales y doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, en los que los participantes diagnosticados de DM tipo 2 o intolerantes a la glucosa fueran suplementados con Cr (III).

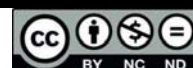
**Métodos.** Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática en bases de datos electrónicas, utilizando los términos de búsqueda: (diabetes) y (cromo), hasta julio de 2016. Los estudios elegibles se limitan a doble o simple ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo, ensayos clínicos aleatorios, comparando la suplementación mono Cr o combinada durante al menos 30 días en comparación con placebo, en sujetos diagnosticados de DM tipo 2 o con intolerancia a la glucosa.

**Resultados.** La dosis total de la suplementación con Cr y levadura osciló de 20 a 1000 mg / día, y la duración de la administración de suplementos varió de 30 a 120 días. No se encontró reducción estadísticamente significativa en los niveles de HDL-C (p = 0,63), LDL-

\* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 20 de diciembre de 2016; aceptado el 28 de diciembre 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.

C ( $p = 0,53$ ) y TG ( $p = 0,34$ ) en comparación con el placebo; con un efecto medio ponderado de  $-0.44$  (95% CI:  $-2.2$  to  $1.33$ ) mg/dL,  $-1.43$  (95% CI:  $-5.94$  to  $3.08$ ) mg/dL y  $-7.43$  (95% CI:  $-22.67$  to  $7.82$ ) mg/dL, respetivamente.

**Conclusión.** La evidencia de nuestro estudio no sugiere que existen efectos favorables de los suplementos de cromo sobre el control del metabolismo lipídico en pacientes con diabetes tipo II.

#### **PALABRAS CLAVE**

*Diabetes mellitus tipo II; cromo; suplementación; hiperglucemia.*

## **INTRODUCTION**

Type 2 diabetes mellitus is an important global health issue which prevalence has been increasing in the last years. Estimations indicate that in 2013 382 million people had diabetes, and in 2035 probably this number will rise to 592 million<sup>(1)</sup>. In addition, this disease is associated with numerous comorbidities, which affect seriously patients' quality of life and has a great impact on economy of health systems<sup>(2)</sup>.

Along with usual treatments including changes in lifestyle and drugs, the use of supplements by patients with type 2 diabetes mellitus is increasing<sup>(3)</sup>. Among them, chromium supplements, which in 2014 represented 4,1% of mineral sales (\$108 million) in the United States, behind only calcium and magnesium<sup>(4)</sup>. Chromium supplements are made with trivalent chromium ( $Cr^{3+}$ ). This trace element can be found in small amounts in food<sup>(5)</sup>, and although its function in the organism is not well established, it seems to be related with carbohydrate and lipid metabolism<sup>(6)</sup>. Many studies have linked chromium supplementation with improvement of type 2 diabetes mellitus management<sup>(7)-(8)</sup>. It has been related with changes in parameters as fasting plasma glucose (FPG)<sup>(7)-(8)</sup>, hemoglobin A1c (HbA1c)<sup>(9)-(8)</sup> and plasmatic lipids.

Nevertheless, there is another studies with controversial results<sup>(10)</sup>, therefore there is not enough scientific evidence to support chromium supplementation.

## **AIM**

The aim of the present study is perform a meta-analysis of single and double-blind, randomized, placebo controlled trials, where participants diagnosed of type 2 DM or glucose intolerants were supplemented with Cr (III) in different formulations.

## **METHODS**

Systematic literature search in electronic databases PubMed, Science Direct, Clinicaltrial.gov, Scopus and Web of Science was conducted, using the following search terms and key words: (diabetes) AND (chromium), until July, 2016. Likewise, additional searches for potential trial including review articles were made. All searches were limited to studies in humans and English language publications.

Eligible studies were limited to double or single-blind, parallel group, placebo-controlled, randomized clinical trials, comparing Cr mono or combined supplementation at least for 30 days against placebo, in subjects diagnosed of type 2 DM or with glucose intolerance.

The outcomes of interest were high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG).

Two reviewers independently screened full papers, all duplicated articles, as well as those that did not meet the aforementioned inclusion criteria were excluded, disagreements were resolved by a third author.

Data from individual studies were abstracted: (i) first autor's name; (ii) year of publication; (iii) study location; (iv) study design; (v) number of participants in each group; (vi) type Cr supplementation and dose; (vii) duration of therapy; (viii) subjects characteristics: age, gender, body mass index (BMI); (ix) baseline levels of HDL-C, LDL-C and TG, and (x) data regarding follow-up.

Methodological quality of trials was evaluated independently by two authors using Jadad scale<sup>(11)</sup>. The score range from 0 to 3 points with a low quality report of score 1 or less and a high quality report of score at least 3, the items used for the assessment of each publication was related with adequacy of randomization, appropriate subject or/and investigators blinding, and addressing of dropouts (Table 1).

Statistical analysis was carried out using the SPSS® version 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Treatment effect was estimated with mean difference in the final values of outcome measure (HbA1c, FPG, lipid variables) between the treatment group and the placebo group. The pooled mean difference and estimated 95% confidence interval (95% CI) were calculated using the inverse variance-weighted method<sup>(12)</sup>. The Cochran's Q statistic test was used to test heterogeneity and  $p < 0.10$  was considered significant<sup>(13)</sup>. In case of heterogeneity, the random effects model was used<sup>(12)</sup>. Funnel plot and Egger's method<sup>(14)</sup> were used as publication bias indicator.

Study	Randomization	Blinding	Dropouts	Total score
Guimarães et al. (18)	Yes	Yes	No	2
Hosseinzadeh et al. (20)	Yes	Yes	Yes	3
Jain et al. (15)	Yes	Yes	Yes	3
Sharma et al. (8)	Yes	Yes	No	2
Albarracin et al. (25)	Yes	Yes	Yes	3
Geohas et al. (17)	Yes	Yes	No	2
Kleefstra et al.,2007 (22)	Yes	Yes	No	2
Singer et al. (16)	Yes	Yes	Yes	3
Martin et al. (21)	Yes	Yes	Yes	3
Pei et al. (23)	Yes	Yes	No	2
Racek et al. (19)	Yes	Yes	No	2
Kleefstra et al.,2006 (26)	Yes	Yes	No	2
Gunton et al. (24)	Yes	Yes	No	2
Liu et al. (7)	Yes	Yes	No	2
Paiva et al. (9)	Yes	Yes	Yes	3

## RESULTS

### Search results and study characteristics

We initially identified 92 reports of Cr supplementation in type 2 DM or glucose intolerance. After screening, 42 reports were excluded because they did not meet the inclusion criteria, and 35 trials were excluded due to incomplete data. The remaining 15 reports were placebo-controlled randomized, parallel trials. Of these, one trial was rejected because this was a duplicate report. Fifteen trials fulfilled the inclusion criteria and were included in this systematic review (Figure 1).

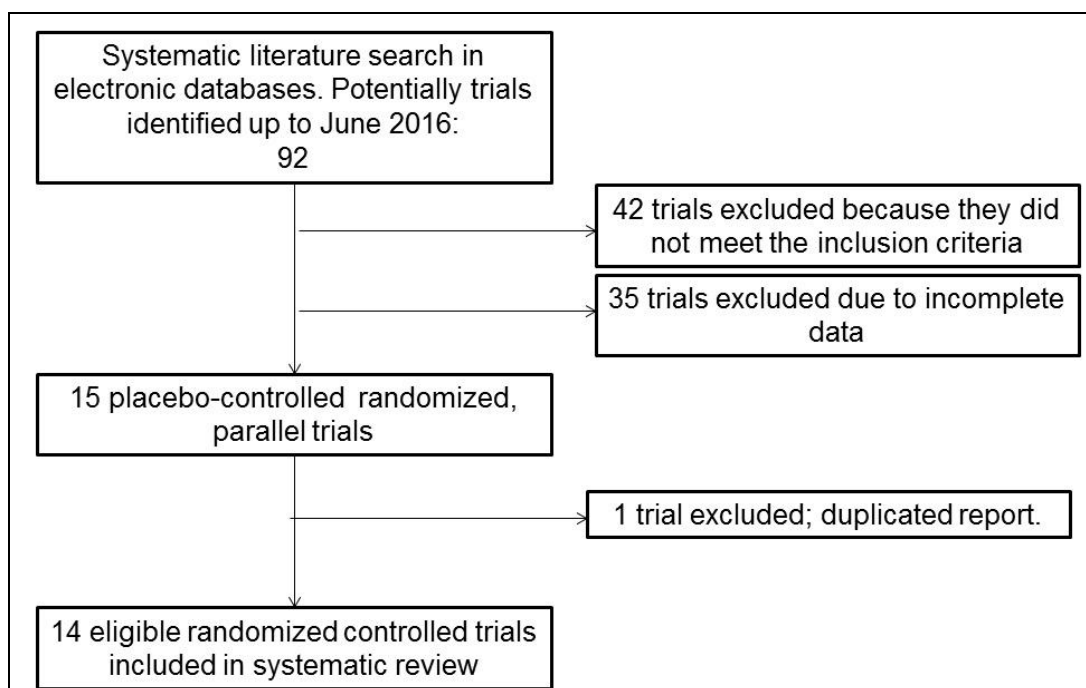


Figure 1. Flow diagram of the trial selection process

Formulations of Cr included chromium picolinate (CP), chromium picolinate and biotin combination (CPB); chromium nicotinate (NC), chromium dinicocysteinate (CDNC); chromium yeast (CY), brewer's yeast (BY), chromium chloride (CC), and chromium milk powder (CMP). Total doses of Cr supplementation and brewer's yeast ranged from 20 µg/day to 1000 µg/day, and duration of supplementation ranged from 30 to 120 days.

### Meta-analysis of effect of Cr on HDL-C in type 2 DM

The Cochrane Q test indicated that studies were heterogeneous ( $p < 0.0001$ ), so the random effects model was used. This meta-analysis incorporated data from a total of 10 studies<sup>(7-9,16,18,22,25,26)</sup> (735 participants), and results obtained showed that effect size of weighted mean differences of HDL-Col change in type 2 DM patients in Cr supplement therapy was not significant: mean difference - 0.44 (95% CI: -2.20 to 1.33) mg/dL;  $p = 0.63$  (Figure 2). No publication bias was detected.



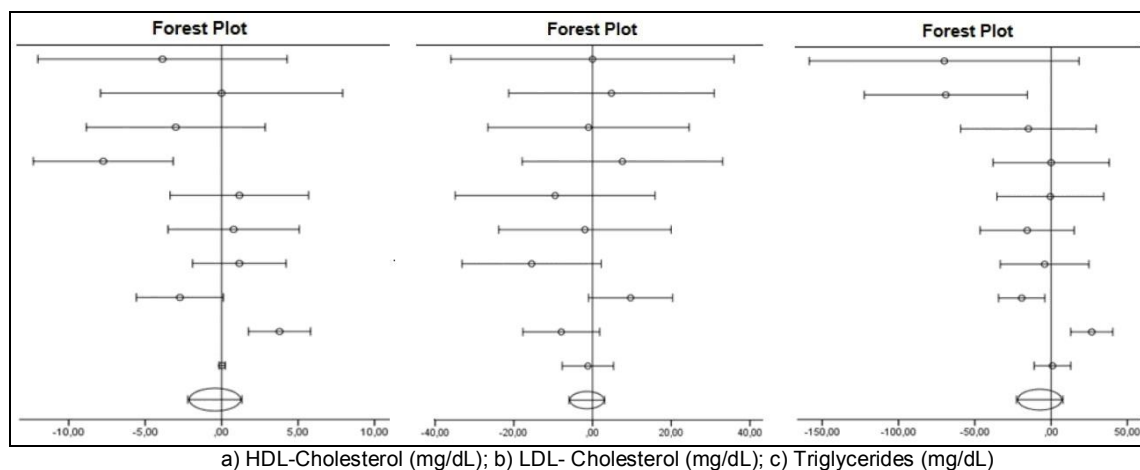


Figure 2. Overall effect expressed as mean difference (95% CI), mg/dL

### Meta-analysis of effect of Cr on LDL-C in type 2 DM

The Cochrane Q test showed heterogeneity ( $p < 0.0001$ ), so the random effects model was used. This meta-analysis, which incorporated data from a total of 10 studies<sup>(7-9,16-19,22,25,26)</sup> (735 participants) of effect of Cr on LDL-Col showed a non significant effect size of weighted mean differences of LDL-Col change in type 2 DM patients in Cr supplement therapy: -1.43 (95% CI: -5.94 to 3.08) mg/dL;  $p = 0.53$  (Figure 2). No publication bias was detected.

### Meta-analysis of effect of Cr on TG in type 2 DM

The Cochrane Q test indicated that studies were heterogeneous ( $p < 0.0001$ ), so the random effects model was used. This meta-analysis incorporated data from a total of 10 studies<sup>(7-9,16,17,21,22,24,25)</sup> (744 participants), and results obtained showed that effect size of weighted mean differences of TG change in type 2 DM patients in Cr supplement therapy was not significant: mean difference -7.43 (95% CI: -22.67 to 7.82) mg/dL;  $p = 0.34$  (Figure 2). No publication bias was detected.

## DISCUSSION

Results from this meta-analysis suggest that Cr supplement therapy to type 2 diabetes patients has no statistically significant reduction in HDL-C ( $p=0.63$ ), LDL-C ( $p=0.53$ ) and TG ( $p=0.34$ ) compared to placebo. These results agreed with those of our previous meta-analysis<sup>(27)</sup>.

However, some limitations of this meta-analysis should be noted. First the high level of heterogeneity with regard to results of the studies included, these could be due to differences in the extent of glycaemic control at baseline, duration of diabetes, dose and form of Cr and duration of supplementation. Another factor could be changes over the time in the standard of care for type 2 diabetes mellitus patients or the ethnic background of participants in each study and life style differences.

## CONCLUSION

Results did not suggest that Cr supplement therapy to type 2 diabetes patients improve HDL-c, LDL-c and TG levels. The short duration of studies, variable quality of data and large heterogeneity across these studies limit the strength of conclusions. Further studies are recommended. Our meta-analysis highlights the questions that remain unanswered and the issues that need to be addressed in future randomized clinical trials of Cr on lipid metabolism.

## AUTHORSHIP

All authors have contributed to the conception and design of the work, data collection, data analysis and interpretation, article writing and critical review. All authors have approved the final version for publication.

## SOURCE OF FUNDING

No financial interests.

## CONFLICT OF INTERESTS

No conflict of interests.

## References

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103(2):137–49. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822713003859>
2. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. Vol. 33. Springer International Publishing; 2015. p. 811–31.
3. Dunning T. Overview of complementary and alternative medicine and diabetes. *Pract Diabetes.* 2014; 31(9):381–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pdi.1908>
4. Penton. Supplement Business Report 2015. *Nutr Bus J.* 2015; 318.
5. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. *EFSA J.* 2014; 12(3):3595. Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2014.3595>
6. Vincent JB. Chromium: Is It Essential, Pharmacologically Relevant, or Toxic? In Springer Netherlands; 2013 [cited 2016 Aug 27]. p. 171–98. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7500-8\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7500-8_6)
7. Liu Y, Cotillard A, Vatier C, Bastard J-P, Fellahi S, Stévant M, et al. A Dietary Supplement Containing Cinnamon, Chromium and Carnosine Decreases Fasting Plasma Glucose and Increases Lean Mass in Overweight or Obese Pre-Diabetic Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS One.* 2015; 10(9):e0138646. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406981>
8. Sharma S, Agrawal RP, Choudhary M, Jain S, Goyal S, Agarwal V. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2011; 25(3):149–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570271>
9. Paiva AN, Lima JG de, Medeiros ACQ de, Figueiredo HAO, Andrade RL de, Ururahy MAG, et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 32:66–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26302914>
10. Costello RB, Dwyer JT, Bailey RL, Association AD, Micronutrients I of M (US) P on, Bailey R, et al. Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness. *Nutr Rev.* 2016; 74(7):455–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27261273>
11. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. In: Evidence-based Obstetric Anesthesia [Internet]. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; [cited 2016 Jul 24]. p. 237–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470988343.app1>
12. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med.* 1991; 10(11):1665–77. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4780101105>
13. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986; 7(3):177–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3802833>
14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315(7109):629–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9310563>
15. Jain SK, Kahlon G, Morehead L, Dhawan R, Lieblong B, Stapleton T, et al. Effect of chromium dinicocysteinatate supplementation on circulating levels of insulin, TNF- $\alpha$ , oxidative stress, and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56(8):1333–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22674882>
16. Singer GM, Geohas J. The effect of chromium picolinate and biotin supplementation on glycemic control in poorly controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8(6):636–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109595>
17. Geohas J, Daly A, Juturu V, Finch M, Komorowski JR. Chromium picolinate and biotin combination reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Am J Med Sci.* 2007; 333(3):145–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496732>
18. Guimarães MM, Martins Silva Carvalho AC, Silva MS. Chromium nicotinate has no effect on insulin sensitivity, glycemic control, and lipid profile in subjects with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2013; 32(4):243–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024769>
19. Racek J, Trefil L, Rajdl D, Mudrová V, Hunter D, Senft V. Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2006; 109(3):215–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632892>
20. Hosseinzadeh P, Javanbakht MH, Mostafavi S-A, Djalali M, Derakhshanian H, Hajianfar H, et al. Brewer's Yeast Improves Glycemic Indices in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Prev Med.* 2013; 4(10):1131–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319552>
21. Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(8):1826–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873787>
22. Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJL, Verhoeven S, Gans ROB, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2007; 30(5):1092–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303791>

23. Pei D, Hsieh C-H, Hung Y-J, Li J-C, Lee C-H, Kuo S-W. The influence of chromium chloride-containing milk to glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism*. 2006; 55(7):923–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16784965>
24. Gunton JE, Cheung NW, Hitchman R, Hams G, O’Sullivan C, Foster-Powell K, et al. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2005; 28(3):712–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735214>
25. Albarracin CA, Fuqua BC, Evans JL, Goldfine ID. Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(1):41–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506119>
26. Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FGA, Groenier KH, Gans ROB, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2006; 29(3):521–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505499>
27. San Mauro-Martin I, Ruiz-León AM, Camina-Martín MA, Garicano-Vilar E, Collado-Yurrita L, Mateo-Silleras B de, et al. [Chromium supplementation in patients with type 2 diabetes and high risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Nutr Hosp*. 2016; 33(1):27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27019254>
28. Yin R V, Phung OJ. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J*. 2015; 14:14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971249>



Original

Artículo español

## Exploraciones no recomendadas: la urografía intravenosa en el estudio del cólico nefrítico.

### Not appropriate examinations: intravenous urography in acute renal colic.

Ángeles Franco-López<sup>1</sup> y Alberto Alonso-Burgos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Sant Joan D'Alacant, Alicante, España.

<sup>2</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Fundación Jimenez Diaz, Madrid, España.

#### Resumen

La radiología es una especialidad en la que se han producido grandes cambios en los últimos años. Una de las consecuencias de ello es que exploraciones consideradas como "patrón oro" han sido sustituidas por las técnicas axiales (tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética). Muchos clínicos tienen resistencia a adaptarse a estos cambios. Es obligación de los radiólogos comunicar las ventajas de los nuevos procedimientos.

La urografía intravenosa (UIV) ha perdido su protagonismo en el cólico nefrítico, siendo sustituida por la ecografía y la TC que deben ser utilizadas de forma juiciosa, dependiendo de la edad del paciente y del contexto clínico.

#### Palabras clave

*Urografía intravenosa, cólico nefrítico, uroTC*

#### Abstract

Great changes have occurred in the specialty of radiology during the last years. One of the consequences is that some explorations considered as "gold standard" have been substituted by the axial techniques (computerized tomography (CT) and magnetic resonance). Many clinicians are reluctant to adapt to these changes. It is the task of radiologists to give advice about the advantages of new procedures.

Intravenous urography is no longer recommended in renal colic, being substituted by ultrasound and CT, procedures that must be used appropriately, depending on the patients' age and the clinical context.

#### KEYWORDS

*Intravenous urography, renal colic, uroCT*

## INTRODUCCIÓN

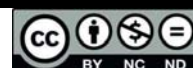
La Radiología es una especialidad médica nacida hace poco más de cien años que se ha desarrollado de manera exponencial a lo largo de su corta historia. Esto ha obligado a los distintos especialistas a variar las indicaciones de las diferentes técnicas radiológicas clásicas e incorporar otras nuevas técnicas derivadas de los avances tecnológicos; todo ello ha producido muchas veces una resistencia al cambio dado que los cambios en las guías clínicas necesitan estudios y publicaciones que los refrenden.

Este fenómeno no es exclusivo de la Radiología y ha afectado a la práctica totalidad de las disciplinas médicas. Por ello, cada una de las situaciones clínicas debe evaluarse con espíritu crítico de manera continua. Es nuestro objetivo, a lo largo de los próximos meses, revisar los cambios más importantes que se han producido en el campo de la Radiología que han llevado a relegar y en ocasiones hacer desaparecer exploraciones que durante décadas fueron consideradas el patrón oro. Se hará una revisión de las exploraciones de imagen que, por uno u otro motivo, han ido quedando obsoletas o en desuso con la aparición de las nuevas técnicas de imagen.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angelesfmc@yahoo.com](mailto:angelesfmc@yahoo.com) (Ángeles Franco-López).

Recibido el 20 de diciembre de 2016; aceptado el 27 de diciembre de 2016.



La Urografía intravenosa (UIV) es la primera de esta serie de revisiones, más concretamente, su papel en el estudio del cólico nefrítico. En muchos centros se considera una técnica obsoleta, de hecho en el Hospital Brigham de la Universidad de Harvard<sup>(1)</sup> no se realizan urografías desde el año 2000.

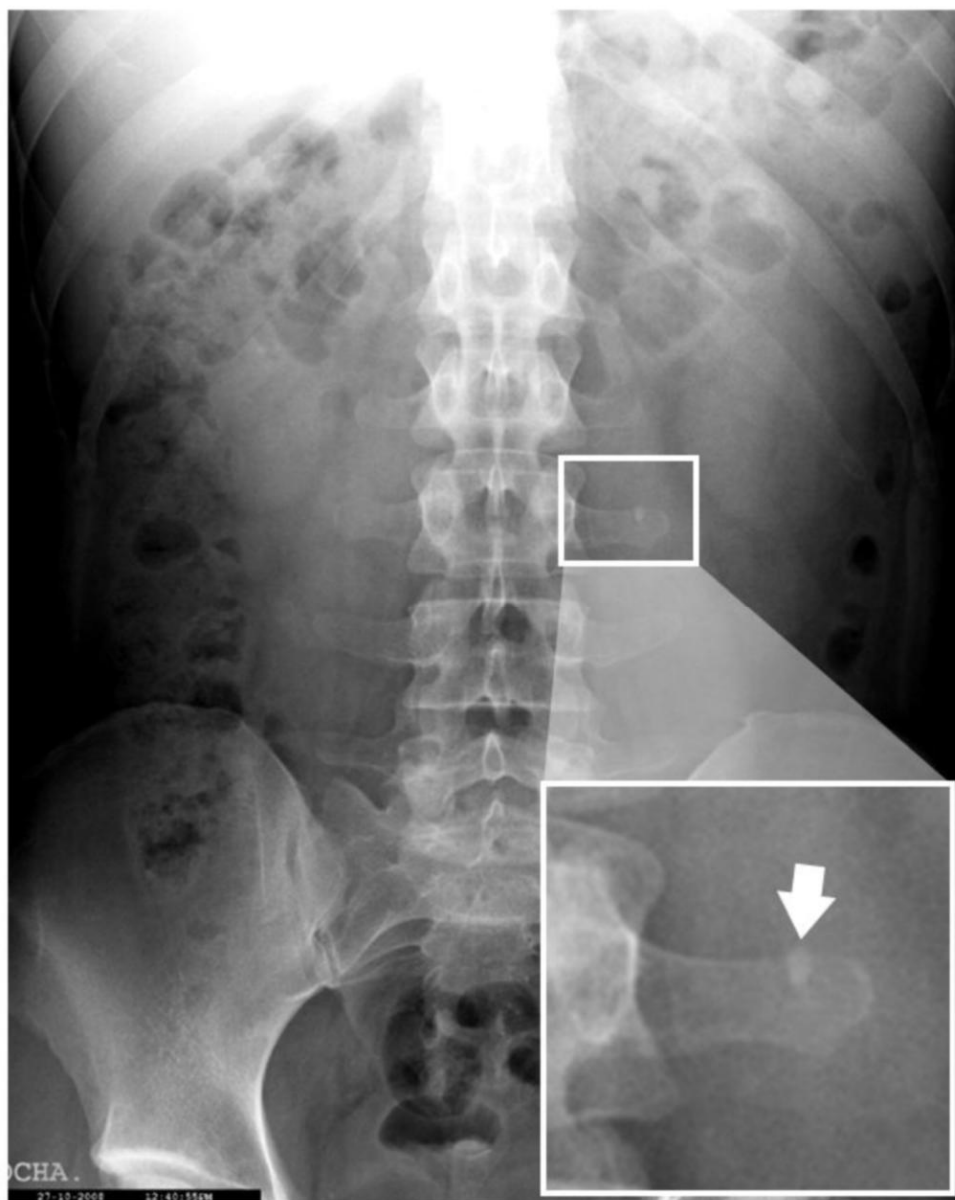
## TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL CÓLICO NEFRÍTICO.

Cuando un paciente presenta dolor tipo cólico en flanco, el primer diagnóstico que hay que considerar es la enfermedad renal litiasica. Existen, sin embargo, otras muchas entidades que pueden producir la misma clínica: apendicitis, infarto epiloico, tumores, etc. así como procesos que pueden producir obstrucción de tracto urinario de otra naturaleza como tumores, coágulos o compresión extrínseca. Cuando existe alta sospecha de cólico nefrítico es importante disponer de un estudio diagnóstico seguro y objetivo para determinar la presencia o la ausencia de obstrucción ureteral, determinar la causa y el nivel de la obstrucción.

Si es un cálculo la causa de la obstrucción, es muy importante conocer el tamaño y la composición del mismo ya que el 80% de los cálculos son expulsados espontáneamente<sup>(2)</sup>. Esta información es definitiva a la hora de decidir la pauta de tratamiento: conservador o intervencionista (litotricia o cirugía).

### 1. Radiografía simple de abdomen.

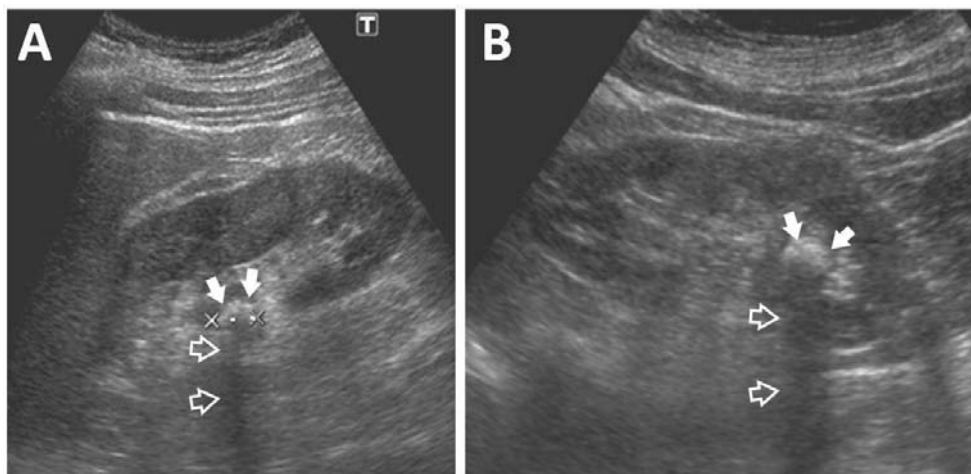
Es usada a menudo como primer paso en el diagnostico del paciente con dolor en el flanco. Sin embargo su rendimiento diagnóstico es muy bajo, ya que solamente el 59% de los cálculos son visibles en la radiografía de abdomen. La radiografía es un estudio diagnostico inicial razonable cuando el paciente tiene historia anterior de cálculos radiopacos y presenta de nuevo clínica de cólico renoureteral (figura 1). En ausencia de tales antecedentes, el valor de la radiografía de abdomen sería muy dudoso ya que solamente detecta el 59% de los cálculos ureterales<sup>(3)</sup>.



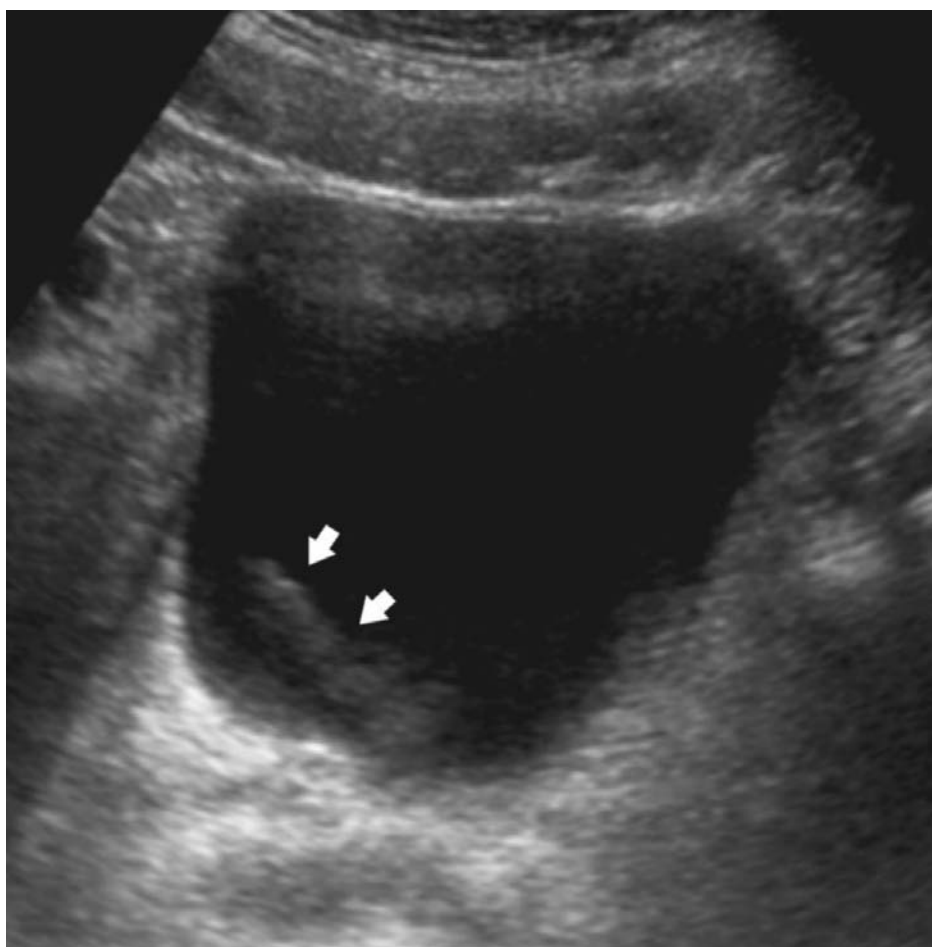
**Figura 1.** Radiografía simple de abdomen en decúbito en la que se observa una imagen de densidad calcio superpuesta a la apófisis transversa de L3 en relación con litiasis ureteral izquierda

## 2. Ecografía

La ecografía o ultrasonografía (US) debería usarse<sup>(3)</sup> como primer procedimiento de imagen para evitar la radiación, sobre todo en niños y mujeres embarazadas. La capacidad para detectar cálculos dependerá del tamaño y de la localización. Así, esta técnica presenta una alta sensibilidad para cálculos de tamaño mayor a 5mm (figura 2), mientras que resulta muy difícil la localización de los cálculos situados en el tercio medio del uréter. Además la ecografía aporta datos funcionales al poder visualizar el “jet ureteral” (salida del chorro de orina a la vejiga) lo que descarta la existencia de obstrucción ureteral completa (figura 3). La ultrasonografía puede conseguir una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de un cálculo ureteral y obstrucción aguda (figura 4) y con grandes ventajas que incluyen su disponibilidad, bajo coste y ausencia de radiación por lo que podría ser considerada la primera modalidad de elección en el cólico nefrítico<sup>(4)</sup>.

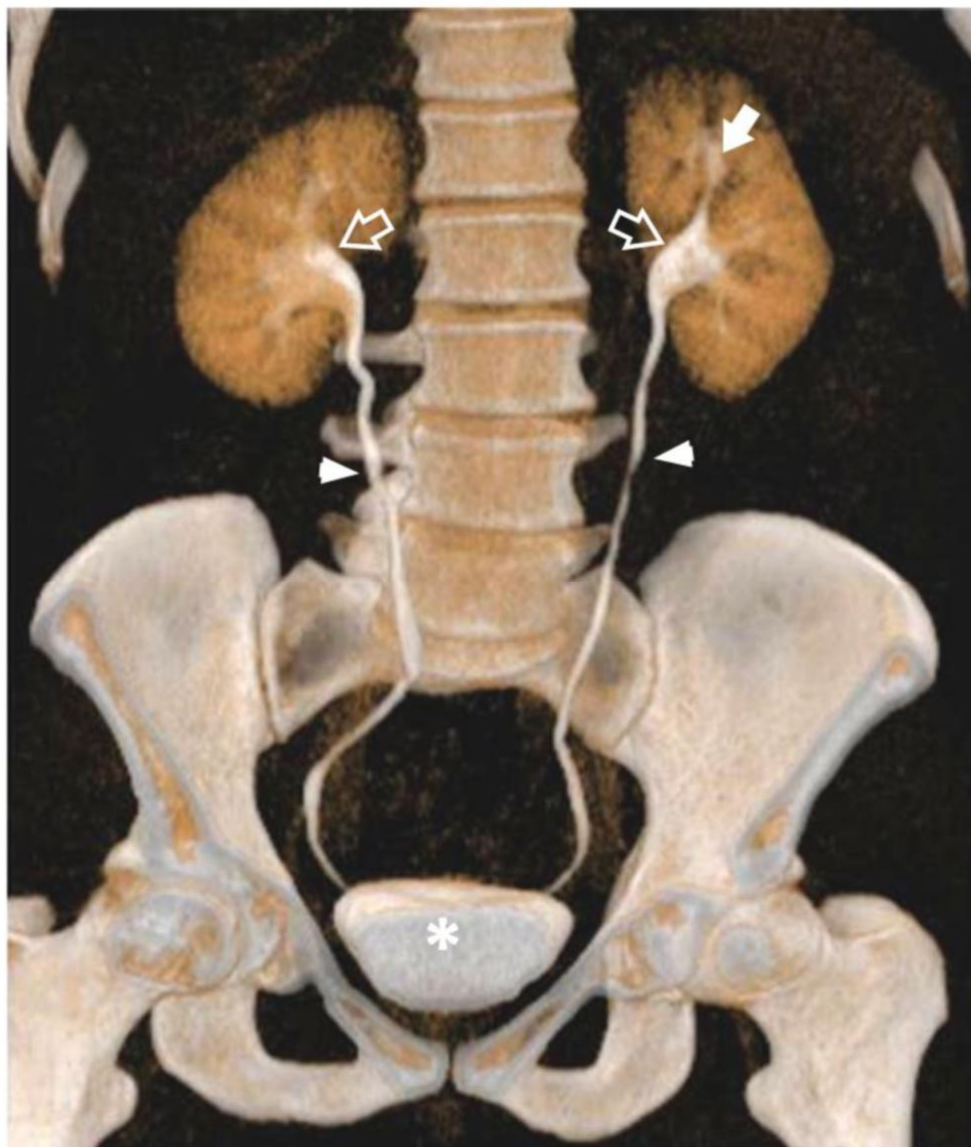


**Figura 2.** Imagen correspondiente a corte longitudinal de ecografía del riñón derecho (figura A) e izquierdo (figura B) en la que se observan imágenes hiperecogénicas (flechas) con sombra acústica posterior (flechas huecas) localizadas respectivamente en grupo calicial medio e inferior.



**Figura 3.** Imagen correspondiente a estudio de ecografía convencional en plano axial de la vejiga donde se identifica una imagen lineal ecogénica en relación con salida de orina a través del meato ureteral (jet ureteral, flechas), hallazgo que descarta obstrucción completa.





**Figura 4.** Reconstrucción tridimensional de la fase excretora de un uroTC en el que se observan los cálices renales (flechas), pelvis renal (flechas huecas), uréteres (puntas de flecha) y vejiga (asterisco) de características normales.

### 3. Urografía intravenosa

La urografía intravenosa (UIV) fue la técnica diagnóstica de elección en este tipo de pacientes durante muchos años. Es una exploración que implica el uso de contrastes yodados y radiación ionizante. Si bien presenta una sensibilidad para la detección de litiasis superior a la de la radiografía simple <sup>(5)</sup> (sensibilidad 64-97% y especificidad del 90%) resulta poco o nada útil para diagnósticos alternativos ya que carece de capacidad diagnóstica suficiente para toda patología fuera de la vía urinaria. Si existe una obstrucción importante del flujo urinario la exploración puede demorarse sensiblemente en el tiempo, incluso ser ineficaz debido a la existencia de anulación funcional del riñón afectado.

### 4. Tomografía computarizada

La exploración se realiza sin contraste y posee una alta sensibilidad (98%) y especificidad (96–98%) en la detección de cálculos ureterales (6), además de las siguientes ventajas:

- Rapidez en la adquisición, con capacidad para visualizar todo el tracto urinario en una sola apnea.
- Capacidad de visualizar prácticamente todo tipo de cálculos, excepto aquellos relacionados con el tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de la proteasa (sensibilidad 64-97% y especificidad del 90%)(figura 5).

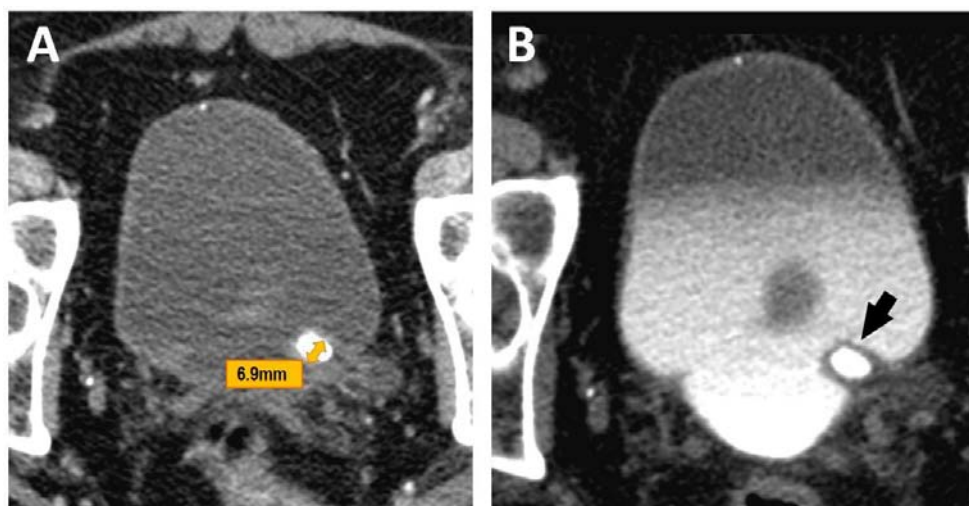




**Figura 5.** Imagen axial de TC abdominal sin contraste endovenoso en el que se identifica una imagen con alto coeficiente de atenuación en RI en relación con litiasis de ácido úrico (flecha).

- c) Ausencia de riesgo derivado de una posible reacción alérgica al contraste
- d) Capacidad diagnóstica para establecer la etiología de otras posibles causas extraurinarias de dolor en el flanco<sup>(6)</sup>.
- e) Capacidad de establecer de manera precisa el tamaño del cálculo así como estudiar la composición del mismo(TC dual)

En ocasiones, en los estudios de TC sin contraste, puede resultar difícil establecer el diagnóstico diferencial entre calcificaciones vasculares de origen venoso (flebolitos) y cálculos ureterales. Para distinguirlos conviene recordar que el cálculo suele estar rodeado por un anillo hipodenso, mientras que el flebolito presenta una característica imagen en “cola de cometa” que ayuda en su diagnóstico. Por otra parte, los métodos de reconstrucción multiplanar pueden ayudar a esclarecer si la calcificación está situada en el trayecto del uréter o si, por el contrario, se trata de una calcificación vascular (figura 6). Si la duda persiste siempre se puede recurrir a la inyección de contraste y la realización de una adquisición en fase excretora.



**Figura 6.** Corte axial de TC en el que se observa una imagen de alto coeficiente de atenuación en la unión pieloureteral izqda. de 6,9 mm de diámetro transversal. El cálculo está situado en el ureteroceles.

Las nuevas TC multicorte (TCMC) con energía dual pueden caracterizar el tipo de cálculo, lo que supone un gran avance en la elección de la terapéutica adecuada<sup>(7)</sup>. Otra gran ventaja de la TC es su capacidad para diagnosticar otro tipo de entidades extraurinarias, como apendicitis, pielonefritis, patología ginecológica o vascular. Sola o en combinación con la radiografía simple, la ecografía tiene menos sensibilidad que la UIV y la TC.

## 5. Resonancia magnética

La detección de litiasis en el aparato urinario es limitada mediante uro-RM. Su localización en el parénquima es muy difícil, mientras que en la vía urinaria, al quedar rodeado por el fluido estático o por el Gadolinio, se aprecian como defectos de señal de contorno bien definido, hallazgo que resulta poco específico y que hace difícil su diagnóstico diferencial con los coágulos de sangre, los clips quirúrgicos, pequeños tumores de la vía urinaria o artefactos por flujo.

## DISCUSION

La historia de la imagen urológica empieza en la década de 1920 con la aparición del contraste yodado, lo que permitió la evaluación del sistema excretor. La UIV era la técnica de elección en el estudio de la patología urológica, siendo realizada en España por urólogos y radiólogos, dependiendo del tipo de institución. Las indicaciones eran múltiples: hipertensión arterial, masas renales, cólico nefrítico, infecciones del tracto urinario, hematuria, seguimiento de la cirugía, malformaciones congénitas, traumatismo... etc. Hacia el final de la década de 1970, la ecografía (US) comienza a utilizarse de forma generalizada en la práctica clínica. Su utilidad, al principio era fundamentalmente distinguir las masas sólidas de las quísticas, evitando la punción directa del quiste que se realizaba antes de la generalización del uso de los ultrasonidos<sup>(8)</sup>. La ecografía es una prueba rápida, sin radiación ionizante, eficaz para la evaluación de riñones y tracto urinario. La ecografía es la técnica de primera elección en embarazadas y jóvenes con sospecha de cólico renoureteral.

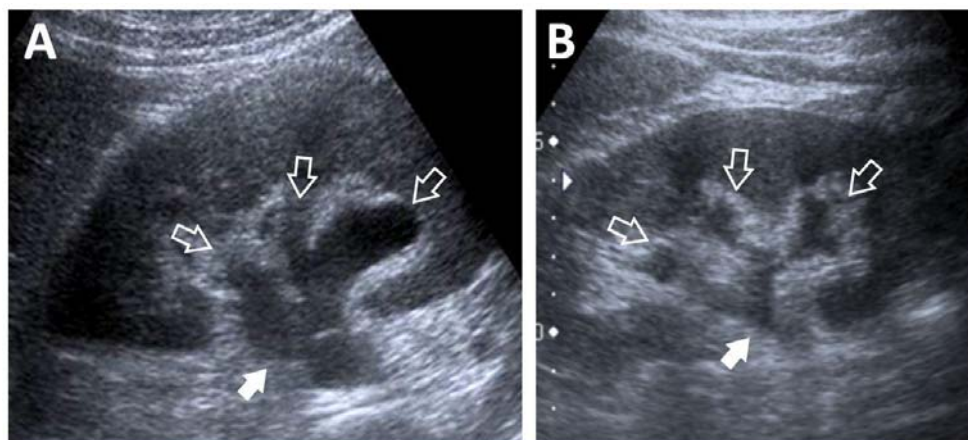
La ecografía no implica el uso de radiación ionizante y puede evidenciar signos de uropatía obstructiva o litiasis urinaria; algunos autores recomiendan añadir una radiografía simple de abdomen.

En la década de 1980 comienza a utilizarse la TC también en el estudio y la estadificación de las masas renales. Los estudios entonces eran realizados con máquinas de adquisición secuencial, llegando a tardar hasta 16 segundos en realizar un único corte de 10 o 15mm de grosor. La TC fue tomando protagonismo no solo en el diagnóstico y la estadificación del adenocarcinoma renal<sup>(9)</sup>, sino en el diagnóstico del angiomiolipoma, la enfermedad inflamatoria renal y el traumatismo.

La década de 1990 se caracterizó, en primer lugar, por la universalización en el uso de medios de contraste iónicos que redujeron de una forma drástica las reacciones alérgicas al contraste y, en segundo lugar, por un avance espectacular de las modernas técnicas seccionales más arriba mencionadas, (US, TC y RM) en detrimento de la UIV.

La TC ha hecho grandes avances que permiten en la actualidad hacer estudios con una gran resolución espacial, resolución en contraste y en tiempos muy cortos. Actualmente, un estudio de TC sin contraste (TCSC) es más rápido, puede radiar menos y ser más sensible para la detección y medición de litiasis renales que la UIV. Además, la TC brinda la posibilidad de establecer diagnósticos alternativos. La TC debe emplear, siempre que sea posible, un protocolo con bajas dosis de radiación ya que son pacientes en muchas ocasiones jóvenes y con cuadros de repetición. En algunos casos puede ser útil añadir contraste IV, sobre todo en estudios en los que existan dudas ante la visión de una imagen cálcica y su posible correspondencia con cálculo o un flebolito y cuando no hay evidencia de cálculo. Por otra parte, resultará necesario para descartar y valorar tumores de la vía excretora.

Tanto los estudios de TCSC como aquellos realizados con contraste en fase excretora (uro-TC) (figura 7) deben ser realizados en equipos de TCMC a fin de que puedan obtenerse exploraciones cuyo grosor de corte sea muy fino, de forma que permita un alto rendimiento diagnóstico.



**Figura 7.** Ecografía renal derecha en la que se observa dilatación del sistema excretor (pelvis y cálices).

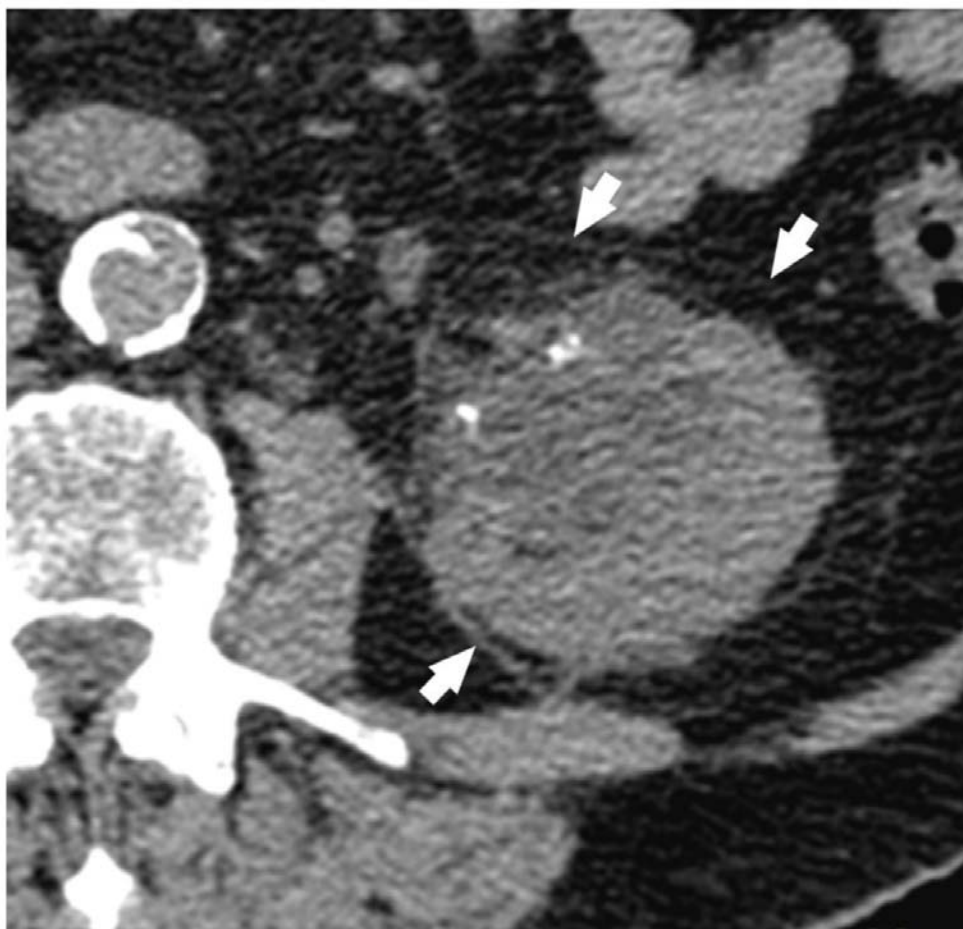
Hacia el final de la década de 1980 comienza a utilizarse la resonancia magnética (RM). Su uso en el cólico nefrítico es muy reducido por la mala visualización de los cálculos y su escasa disponibilidad en la urgencia. Se reduce prácticamente a las pacientes embarazadas cuyo diagnóstico y manejo no haya sido posible mediante ecografía.

Las distintas Sociedades Científicas de Medicina y las relacionadas con la especialidad de Radiología, tanto nacionales como internacionales, conscientes del devenir cambiante de la Radiología, han establecido recomendaciones que buscan disminuir el uso de técnicas obsoletas de dudosa eficacia y utilidad<sup>(10, 11)</sup>. Otro objetivo fundamental es mejorar la calidad y la seguridad en el paciente, buscando por una parte las alternativas menos agresivas y por otra evitando la cascada de pruebas diagnósticas que puede acarrear la realización de pruebas innecesarias. Un aspecto importante es hacer partícipe al paciente del riesgo-beneficio de las exploraciones indicadas, contraindicadas o, simplemente no recomendadas. El objetivo en todo momento es hacer solo las pruebas en las que se haya demostrado su utilidad y, en especial, aquéllas en las que se reduzcan las dosis de radiación sobre los pacientes. Así mismo suprimir las que, por su menor coste y eficacia, incidan en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Durante la última mitad del siglo xx se han producido cambios muy importantes en el campo de la imagen genitourinaria, de forma que para la mayor parte de las históricas indicaciones de la urografía intravenosa la tomografía computarizada (TC) es ahora la técnica de elección. A pesar de la aceptación de la TC en múltiples patologías, sigue evidenciándose en nuestro medio una, en ocasiones, llamativa resistencia de muchos clínicos a utilizar los nuevos métodos de imagen. Hace seis años nuestro grupo de trabajo publicó el artículo "La urografía intravenosa ha muerto. ¡Viva la tomografía computarizada!"<sup>(12)</sup>. En este artículo establecimos nuestra postura ante la UIV en el estudio de la patología litiasica. Aunque cada vez se va generalizando más el uso de la ecografía y la TC todavía existe resistencia en algunos entornos a relegar la UIV.

Uno de los clásicos argumentos a favor de la urografía intravenosa frente a la TC era la capacidad de dar información fisiológica que sí podía dar la UIV mientras que la TC es un estadio estático. Sin embargo, la nueva tecnología multidetector permite la obtención de imágenes en varias fases (fase corticomedular, nefrográfica y excretora) y aporta, además, información que puede ser de gran relevancia a la hora de la toma de decisiones como son el tamaño del cálculo y la afectación de la grasa perirrenal (figura 8).

En conclusión, la UIV es una técnica considerada obsoleta en el estudio del cólico nefrítico frente a la ecografía y la TC. Su uso en la actualidad solo es justificado por el desconocimiento de los clínicos de las posibilidades de los métodos de imagen axiales.<sup>(13)</sup>



**Figura 8.** Imagen axial de TC sin contraste donde se observa afectación de la grasa perirrenal en relación con patología obstructiva del riñón izquierdo (flechas).

## Referencias

1. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? *Radiology* 2009;250:309-23.
2. Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, Essenmacher KR, Verga M, Glickman MG, et al. Acute flank pain: Comparison of noncontrast-enhanced CT and intravenous urography. *Radiology* 1995;194:789-94.
3. Ripollés T, Agramunt M, Errando J et al. Suspected ureteral colic: plain film and sonography vs unenhanced helical CT. A prospective study in 66 patients. *Eur Radiol* 2004; 14(1):129-136.
4. Nicolau C, Claudon M, Derchi LE, Adam EJ, Nielsen MB, Mostbeck G et al. Imaging patients with renal colic—consider ultrasound first. *Insights Imaging* 2015; 6:441-447
5. Jindal G, Ramchandani P. Acute flank pain secondary to urolithiasis: Radiologic evaluation and alternate diagnoses. *Radiol Clin North Am* 2007;45:395-410.
6. Rodríguez Alonso A, Pérez García D, Ojea Calvo A, Rodríguez Iglesias B, Alonso Rodrigo A, Barros J.M. Value of non-contrast helical computerized tomography in nephrotic colic assessment. *Actas Urol Esp*1999; 23: 772-777
7. Ferrandino M, Pierre S, Simmons W, Paulson E.K, Albala D.M, Preminger GM. Dual-energy computed tomography with advanced postimage acquisition data processing: Improved determination of urinary stone composition. *J Endourol* 2009; 181 (suppl 4):827
8. Goldman SM, Sandler CM. Genitourinary imaging: The past 40 years. *Radiology* 2000; 215: 313-324
9. Fernández-Mena J, Valle-Díaz de la Guardia F. Caracterización por la imagen de las masas renales. *Atlas por la imagen. Actas Urol Esp.* 2009 17.
10. Vijay M, Rao MD; Levin DC. The overuse of diagnostic imaging and the choosing wisely initiative. *Ann Intern Med* 2012;157(8):574-576. DOI: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00535
11. Documentos SERAM: Recomendaciones de “no hacer”. Ed. Comisión de Asuntos Profesionales de la SERAM.2014. ISBN 978-84-606-6667-7
12. Franco A, Tomas M, Alonso-Burgos A. Intravenous urography is dead. Long live computerized tomography! *Actas Urol Esp* 2010;34( 9) :764-774
13. Stephen Amis E, Jr. Epitaph for the Urogram. *Radiology* 1999; 213(3):639-640





Original  
Artículo inglés

## Molecular docking for thrombolytic activity of some isolated compounds from *Clausena lansium*.

### Acoplamiento molecular para actividad trombolítica de algunos compuestos aislados de *Clausena lansium*.

Arkajyoti Paul<sup>1,2</sup>, Mohuya Majumder<sup>1,2</sup>, Abdul Gafur<sup>3</sup>, Sabrina Qureshi<sup>4</sup>, Joy Chakraborty<sup>1,2</sup>, Md. Abdullah Al Masum<sup>2,5</sup>, Md. Nazim Uddin Chy<sup>2,5</sup>, Mohammad Shah Hafez Kabir<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, BGC Trust University Bangladesh, Chittagong-4000, Bangladesh

<sup>2</sup>GUSTO A Research Group, Chittagong-4000, Bangladesh

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Stamford University Bangladesh, Dhaka, Bangladesh

<sup>4</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Basic Medical & Pharmaceutical Sciences, University of Science & Technology Chittagong, Chittagong, Bangladesh

<sup>5</sup>Department of Pharmacy, International Islamic University Chittagong, Chittagong-4203, Bangladesh

#### Abstract

*Clausena lansium* (Family- Rutaceae) is commonly known as wampee, is found in fallow lands throughout Bangladesh. Our aim of the study to performed molecular docking studies to identify potential binding affinities of the phytochemicals from *Clausena lansium*, namely Clausemarin B, Clausenaline C, Clausenaline E, Murrayanine, vanillic acid and Xanthotoxol for searching of lead molecule for thrombolytic activity. A wide range of docking score found during molecular docking by Schrodinger. Clausemarin B, Clausenaline C, Clausenaline E, Murrayanine, vanillic acid and Xanthotoxol showed the docking score -6.926, -4.041, -4.889, -4.356, -3.007 and -5.816 respectively. Among all the compounds Clausemarin B showed the best docking score. So, Clausemarin B is the best compounds for thrombolytic activity, as it possessed the best value in Molecular docking. Further *in vivo* investigation need to identify the thrombolytic activity of isolated compounds from *Clausena lansium*.

#### KEYWORDS

*Clausena lansium*, thrombolytic activity, Molecular docking, Clausemarin B.

#### Resumen

La *Clausena lansium* (Familia- Rutaceae), comúnmente conocida como wampi o vampi, se encuentra en las tierras de barbecho o en terrenos baldíos en Bangladesh. Este estudio pretende hacer acoplamientos moleculares para identificar posibles afinidades de enlace de los fitocompuestos de *Clausena lansium*, específicamente Clausemarin B, Clausenaline C, Clausenaline E, Murrayanine, vanillic acid y Xanthotoxol en busca de la molécula principal de actividad trombolítica. El acoplamiento molecular realizado por Schrodinger ofreció un amplio rango de cocientes de acoplamiento que fueron para Clausemarin B, Clausenaline C, Clausenaline E, Murrayanine, vanillic acid and Xanthotoxol -6.926, -4.041, -4.889, -4.356, -3.007 and -5.816 respectivamente. Entre todos los compuestos fue Clausemarin B el que mostró el mejor coeficiente de acoplamiento. Por tanto Clausemarin B es el más eficaz para actividad trombolítica. En el futuro serán necesarias investigaciones *in vivo* para identificar la actividad trombolítica de los compuestos aislados de *Clausena lansium*.

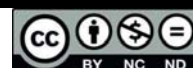
#### PALABRAS CLAVE

*Clausena lansium*, actividad trombolítica, acoplamiento molecular, Clausemarin B.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mohammadshahhafezkabir@yahoo.com](mailto:mohammadshahhafezkabir@yahoo.com) (Mohammad Shah Hafez Kabir).

Recibido el 1 de diciembre de 2016; aceptado el 20 de diciembre 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

Blood clot formation has been a severe problem of blood circulation which are increasing at an alarming rate in the recent years. Thrombus or embolus upsets the blood stream by hindering the vein subsequently denying tissues of ordinary blood stream and oxygen. These results yield necrosis of the tissue in that area around there. Thrombin shaped blood clump from fibrinogen and is lysed by plasmin, which is enacted from plasminogen by tissue plasminogen activator (tPA)<sup>(1)</sup>. There are two parts to a thrombus: aggregated platelets that shape a platelet plug, and a lattice of cross-connected fibrin protein. The substance making up a thrombus is here and there called cruor. A thrombus is a sound reaction to damage planned to avoid dying, however, can be hurtful in thrombosis when clusters hinder blood course through solid veins. Mural thrombi are thrombi that adhere to the wall of a blood vessel. They happen in extensive vessels, for example, the heart and aorta, and can limit blood stream however, generally don't block it completely. They seem grey-red with rotating light and alternating light and dark lines es (known as lines of Zahn) which represents to speak to groups of fibrin (lighter) with entrapped white platelets and red platelets (darker).

Thrombolysis is the breakdown (lysis) of blood clots<sup>(2)</sup> by pharmacological means and commonly called clot-busting. It works by stimulating secondary fibrinolysis by plasmin through the infusion of analogs of tissue plasminogen activator (tPA), the protein that normally activates plasmin. Thrombolytic drugs are utilized to disintegrate clump and in the administration of thrombosis in patients.<sup>(3)</sup> Thrombolytic agents such as tissue plasminogen activator (t-PA), Urokinase (UK), streptokinase (SK)<sup>(4)</sup> etc, are used all over the world for the treatment<sup>(5)</sup>, but their use is associated with hyper risk of haemorrhage<sup>(6)</sup>, anaphylactic reaction and lacks specificity. In the context of the deficiencies comings of the accessible thrombolytic drugs, attempts are in advancement to make enhanced recombinant varieties of these pharmaceuticals<sup>(7)</sup>. Heparin and Aspirin are just properly gainful for acceleration of lysis and prevention of reocclusion, however, are protected. More particular thrombin inhibitors and antiplatelet agents are more competent, yet their safety stays to be confirmed<sup>(8)</sup>.

*In silico* molecular docking technique plays an important role in the drug design and discovery to predict the conformations of each ligand molecule at the active site, hence the molecular docking study was carried out to predict the thrombolytic activity and results are reported.

Traditionally healthful plants have served to be efficient thrombolytic agents for ages because of their wealthy diversity of phytochemicals. *Clausena lansium* (Family- Rutaceae) is also known as wampee which is an evergreen tree 3–8 m tall. Its leaves are smooth and dark green. White flowers in late March are white, with four or five petals, about 3–4 mm in diameter. The fruit is oval, about 3 cm long and 2 cm in diameter, and contains two to five seeds that occupy ~40–50% of the fruit volume. The tree reaches a maximum height of 20 meters. It grows well in tropical or subtropical conditions and is susceptible to cold. Wampee trees grow well in a wide range of soil, but will grow best in rich loam.

The aim of the study to discover potent thrombolytic drug from *Clausena lansium* by *in silico* molecular docking process.

## MATERIALS AND METHODS

### Protein Preparation

Three-dimensional crystal structure of tissue plasminogen activator (PDB id: 1A5H) was downloaded in pdb format from the protein data bank<sup>(9)</sup>. After that, the structure was prepared and refined using the Protein Preparation Wizard of Schrödinger-Maestro v10.1. Charges and bond orders were assigned, hydrogens were added to the heavy atoms, selenomethionines were converted to methionines, and all waters were deleted. Using force field OPLS\_2005, minimization was carried out setting maximum heavy atom RMSD (root-mean-square-deviation) to 0.30 Å.

### Ligand Preparation

Compounds were retrieved from PubChem databases, i.e. clausemarin B (CID 101879359), Clausenaline C (CID 101879360), Clausenaline E (CID 86106588), Murrayanine (CID 96942), vanillic acid (CID 8468) and Xanthotoxol (CID 65090). The 3D structures for these were built by using Ligprep2.5 in Schrödinger Suite 2015 with an OPLS\_2005 force field. Their ionization states were generated at pH7.0±2.0 using Epik2.2 in Schrödinger Suite. Up to 32 possible stereoisomers per ligand were retained.

### Receptor grid generation

Receptor grids were calculated for prepared proteins such that various ligand poses bind within the predicted active site during docking. In Glide, grids were generated keeping the default parameters of van der Waals scaling factor 1.00 and charge cutoff 0.25 subjected to OPLS 2005 force field. A cubic box of specific dimensions centred around the centroid of the active site residues (Reference ligand active site) was generated for the receptor. The bounding box was set to 14 Å × 14 Å × 14 Å for docking experiments.

### Glide Standard Precision (SP) ligand docking

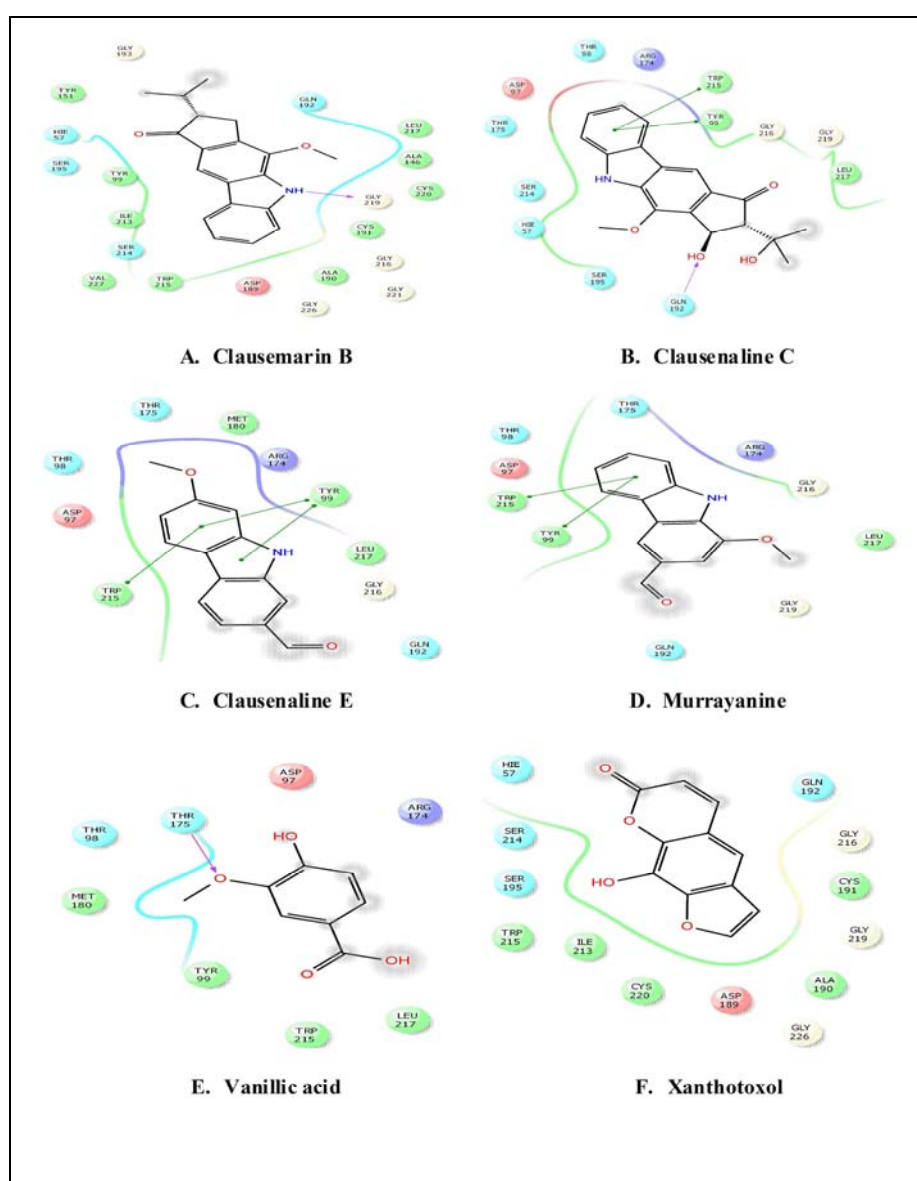
To find out the accurate binding model for the active site of tubulin, molecular docking analysis was performed using ligand fit of GLIDE software from Schrodinger (<http://www.schrodinger.com/>). Molecular docking analysis was performed using crystal structure of plasminogen activator (PDB id: 1A5H). The structure of crystal structure of tissue plasminogen activator (PDB id: 1A5H) were obtained from Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org>). The mechanism of ligand position is based on the fitting points. Fitting points are incorporated into the hydrogen bonding groups on the

ligand and the proteins. The ligand fit module <sup>(10)</sup> from GLIDE software was utilized to execute the molecular docking analysis, based on shape-based searching and Monte Carlo methods. At the time of docking, variable trials Monte Carlo conformation was applied where the number of steps depends on the number of rotatable bonds present in the compounds/ ligands. By default the torsion number is 2, the maximum minimizations steps are 300 and maximum successive failure is 110. During the docking process, the top ten conformations were engendered for each of the compounds after the minimization of the energy <sup>(11)</sup>.

## RESULTS

### *In silico* Molecular docking analysis

In order to study the interaction of the compounds Clausemarin B, Clausenaline C, Clausenaline E, Murrayanine, vanillic acid, Xanthotoxol with 1A5H, we performed Glide docking analysis by Schrodinger suite v10.1, where among of these compounds 2-methylantraquinone shows highest docking score shown in Table 1. The negative and low value of free energy of binding demonstrates a strongly favorable bond between 1A5H and Clausemarin B in most favourable conformations. The results of docking analysis were described in Table 1 and the docking figure showed in Figure 1.



**Figure 1.** Docking results of A. Clausemarin B, B. Clausenaline C, C. Clausenaline E, D. Murrayanine, E. Vanillic acid, F. Xanthotoxol with tissue plasminogen activator (PDB: 1A5H).



**Table 1.** Docking results of Clausemarin B, Clausenaline C, Clausenaline E, Murrayanine, vanillic acid, Xanthotoxol with tissue plasminogen activator (PDB: 1A5H).

Compound Name	Docking Score	Glide emodel	Glide energy
clausemarin B	-6.926	-50.196	-37.136
Clausenaline C	-4.041	-35.522	-29.279
Clausenaline E	-4.889	-36.553	-27.331
Murrayanine	-4.356	-30.551	-23.553
vanillic acid	-3.007	-21.917	-18.854
Xanthotoxol	-5.816	-43.77	-30.627

## DISCUSSION

Bangladesh is a great source for Phytomedicine. Phytomedicine has a long history of use for the prevention and treatment of human diseases. And many pharmaceuticals currently approved by the Food and Drug Administration (FDA) have origins to plant sources. A major role for phytoconstituents based on the reported immunomodulatory effects has emerged in recent times and has led to the rigorous scientific examination to determine efficacy and safety<sup>(12)</sup>. A number of plants source especially several fruits and vegetables have been studied for their supplements having anticoagulant, antiplatelet and fibrinolytic activity and there is evidence that consuming such food leads to prevention of coronary events and stroke<sup>(13-16)</sup>. Some of these plant products are modified further with recombinant technology<sup>(17)</sup> to make them more effective and site specific. A wide variety of phytochemicals has been shown to prevent certain chronic diseases, such as cancers and cardiovascular diseases, by mitigating or correcting cellular dysfunctions<sup>(18)</sup>.

The aim of molecular docking is the accurate prediction of the structure of a ligand within the constraints of a receptor binding site and to correctly estimate the strength of binding. The binding mode of tissue plasminogen activator was investigated by doing computational analysis, glide docking. Both glide standard (SP) had been introduced. The results of docking analysis were described in Table 1 and the docking figure showed in Figure 1. Among all the compounds, Clausemarin B showed the well docking score, glide emodel and glide energy. Because the negative and low value of free energy of binding demonstrates a strongly favorable bond is preferable for best docking study. So the docking score between 1A5H and Clausemarin B in most favorable conformations.

## CONCLUSION

From our study, we were found that *Clausena lansium* could be a great source for the thrombolytic drug. So, we can say that all the compounds except Clausemarin B give negative result. Only Clausemarin B was the best thrombolytic activity according to the docking score. On the other hand all the compounds have less thrombolytic activity than Clausemarin B. So, we do further *in vivo* investigation need to identify the thrombolytic activity of isolated compounds from *Clausena lansium*.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors thank GUSTO A Research Group for providing the software and the financial support.

## References

1. Britten N. Prescribing and the defence of clinical autonomy. *Sociology of Health & Illness*. 2001;23(4):478-496.
2. McKenna CJ, Holmes DR, Schwartz RS. Novel stents for the prevention of restenosis. *Trends in cardiovascular medicine*. 1997;7(7):245-249.
3. Apu AS, Chowdhury FA, Khatun F, Jamaluddin A, Pathan AH, Pal A. Phytochemical screening and in vitro evaluation of pharmacological activities of *Aphanamixis polystachya* (Wall) Parker fruit extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2013;12(1):111-116.
4. Mucklow J. Thrombolytic treatment. Streptokinase is more economical than alteplase. *BMJ: British Medical Journal*. 1995;311(7018):1506.
5. Prasad S, Kashyap RS, Deopujari JY, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Effect of *Fagonia Arabica* (Dhamasa) on in vitro thrombolysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2007;7(1):1.

6. Rouf SA, Moo-Young M, Chisti Y. Tissue-type plasminogen activator: characteristics, applications and production technology. *Biotechnology advances*. 1996;14(3):239-266.
7. Hossen SM, Hoque ME, Sarkar MR, Islam MS, Hossain MS, Rashid MM. Thrombolytic & cyto-toxic property of Ethanol, Acetone & DM water extract of *Tamarindus indica* Linn. fruits pulp: An in-vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*. 2012;1(2).
8. Sakib MH, Barman T, Karim N, Dhar R, Hossain MS, Ullah A, Al Mahmood A. IN-VITRO THROMBOLYTIC ACTIVITY OF HERBAL ANTI-ARTHEROSCLEROSIS FORMULATION. *European Scientific Journal*. 2015;11(18).
9. Renucci M, Bode W, Huber R, Stürzebecher J, Prasa D, Fischer S, Kohnert U, Stubbs MT. Structural Mapping of the Active Site Specificity Determinants of Human Tissue-type Plasminogen Activator IMPLICATIONS FOR THE DESIGN OF LOW MOLECULAR WEIGHT SUBSTRATES AND INHIBITORS. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(35):21713-21719.
10. Venkatachalam CM, Jiang X, Oldfield T, Waldman M. LigandFit: a novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2003;21(4):289-307.
11. Ahmed D, Kumar V, Sharma M, Verma A. Target guided isolation, in-vitro antidiabetic, antioxidant activity and molecular docking studies of some flavonoids from *Albizia Lebbeck* Benth. bark. *BMC complementary and alternative medicine*. 2014;14(1):1.
12. Licciardi PV, Underwood JR. Plant-derived medicines: a novel class of immunological adjuvants. *International immunopharmacology*. 2011;11(3):390-398.
13. Liu S, Manson JE, Lee I-M, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, Buring JE. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(4):922-928.
14. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(1):93-99.
15. Torres-Urrutia C, Guzman L, Schmeda-Hirschmann G, Moore-Carrasco R, Alarcon M, Astudillo L, Gutierrez M, Carrasco G, Yuri JA, Aranda E. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic activity in vitro of extracts from selected fruits and vegetables. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011;22(3):197-205.
16. Yuri JA, Neira A, Quilodran A, Motomura Y, Palomo I. Antioxidant activity and total phenolics concentration in apple peel and flesh is determined by cultivar and agroclimatic growing regions in Chile. *Journal of Food, Agriculture & Environment*. 2009;7(3&4):513-517.
17. Kowalski M, Brown G, Bieniasz M, Oszejca K, Chabielska E, Pietras T, Szemraj Z, Makandjou-Ola E, Bartkowiak J, Szemraj J. Cloning and expression of a new recombinant thrombolytic and antithrombotic agent--A staphylokinase variant. *Acta Biochimica Polonica*. 2009;56(1):41.
18. Manach C, Mazur A, Scalbert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(1):77-84.