

Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética

Editores:

Martínez Álvarez, Jesús Román

De Arpe Muñoz, Carlos



© Copyright 2012. Fundación Alimentación Saludable

Todos los textos, imágenes y documentos presentes en esta publicación son propiedad intelectual de la Fundación Alimentación Saludable. Se autoriza a visualizar e imprimir estos materiales mientras sean respetadas las siguientes condiciones:

1. Los textos, imágenes y documentos solo pueden ser utilizados con fines informativos.
2. Los textos, imágenes y documentos no pueden ser utilizados para propósitos comerciales.
3. Cualquier copia de estos textos, imágenes y documentos, o de parte de los mismos, deberá incluir esta advertencia de derechos reservados y el reconocimiento de la autoría de la Fundación Alimentación Saludable.

Impresión: Editorial Nemira

ISBN: 9788494015298

Depósito Legal: MU 1160-2012

Impreso en España

Printed in Spain

2012

Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética

Editores:

Martínez Álvarez, Jesús Román

De Arpe Muñoz, Carlos

Villarino Marín, Antonio



**Sociedad Española de Dietética
y Ciencias de la Alimentación**



**alimentación
saludable**

fundación

■ ■ ■ ■ PRÓLOGO



Presentar una nueva publicación siempre produce satisfacción. En este caso especialmente, en la medida que los avances en nutrición están dirigidos a responder a la preocupación, reinante en toda la sociedad, por conocer los principios en los que se basa una buena alimentación, una cuestión que ha estado siempre presente en la historia de la humanidad.

Según se acordó en la Cumbre Mundial sobre Alimentación celebrada en 1996 y tal y como define la FAO: *“Existe seguridad alimentaria cuando todas las personas tienen, en todo momento, acceso físico y económico a suficientes alimentos inocuos y nutritivos para satisfacer sus necesidades alimenticias y sus preferencias en cuanto a los alimentos, a fin de llevar una vida activa y sana”*.

Los científicos han puesto de manifiesto la trascendencia de una buena alimentación en la calidad de la vida de las personas. Entre ellos, uno de los más grandes bromatólogos de España, el eminente médico e investigador Don Francisco Grande Covián, afirmó que, gracias al estudio científico de la nutrición, se ha podido tener un conocimiento exacto del significado de la alimentación para el desarrollo y conservación de la especie humana, para mejorar la salud física y prolongar la duración de la vida.

La sociedad solicita cada vez más una alimentación de calidad. Puede afirmarse que pocas formas de alimentación han entrado tan de lleno en los estudios científicos como la Dieta Mediterránea, y de pocas se ha ensalzado tanto su notable influencia en la calidad de vida de quienes la practican. Es, precisamente por esto, por lo que ha alcanzado tan extraordinaria reputación en todo el mundo, y es por lo que la UNESCO la ha reconocido como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad.

Los Alimentos de España, por su calidad excepcional y por la forma de producirlos, con una perfecta conjunción entre tradición e innovación, están en gran medida reconocidos y protegidos mediante figuras de calidad por la Unión Europea. Es una forma de reconocimiento al extraordinario trabajo que desarrolla el conjunto del sector agroalimentario español, cuya industria constituye la principal actividad manufacturera del país y es, en la actualidad, el principal motor del comercio exterior.

Cuenta nuestro sector agroalimentario con el apoyo de la Fundación Alimentación Saludable, la cual publica este libro para dar a conocer los trabajos de un selecto grupo de investigadores sobre asuntos de gran interés para todo el sector de la alimentación. Tales estudios contribuyen además al avance de los conocimientos sobre alimentación, nutrición y dietética, dando explicación a muchos aspectos de la salud que, hasta hace poco tiempo, eran inexplicables y, lo que es más importante, demuestran que la mejora de la dieta va acompañada de una mejoría de la salud.

Es mi deseo que su publicación sirva para conseguir el objetivo de la Fundación Alimentación Saludable: la promoción de una alimentación equilibrada y saludable en todas las edades y circunstancias vitales.

Isabel García Tejerina

Secretaria General de Agricultura y Alimentación
Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente

■ ■ ■ ■ PREFACIO



Desde hace más de veinticinco años, la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA) ha venido trabajando en pro de una alimentación saludable. A las numerosas actividades y publicaciones elaboradas en este tiempo, se han sumado las promovidas por la Fundación Alimentación Saludable, creada por SEDCA ya hace tres años con el objetivo prioritario de profundizar en la difusión de los mensajes básicos que, en materia de alimentación equilibrada, mejorarán la calidad de vida y la salud de los españoles.

En esta línea, la obra que tiene en sus manos es la continuación de una tarea que, además, es un punto clave en la Edición de ciencia en español. En efecto, estos *Avances en alimentación, nutrición y dietética* inauguran en nuestro ámbito una nueva manera de extender el conocimiento de la mano de herramientas como son internet y las redes sociales. Con ello, se pretende ampliar el número de lectores que puedan acceder fácilmente a los contenidos del libro y hacerlo, además, de manera gratuita o a bajo coste. Así, esta obra se difundirá y estará disponible libremente, en formato electrónico, para todos los lectores en español del mundo que lo deseen. Y quienes deseen tener un libro tradicional impreso como obra de referencia y de consulta, podrán adquirirlo sin problemas a través tanto de las librerías *en línea* como de las tiendas convencionales.

Al elaborar el índice de la obra, adscribimos los capítulos a dos bloques diferentes: los relativos al área de alimentación y los incluidos en el dominio de la nutrición y la dietética. En ambos bloques hemos contado con autores expertos pertenecientes a las Universidades y Centros de investigación más prestigiosos de España. Son dieciocho capítulos seleccionados específicamente para convertirse en una referencia en su campo. Confiamos en que estos *Avances* puedan ser renovados, como es nuestra intención, cada año.

En esta ocasión, y es necesario decirlo así y reconocerlo en estas líneas, la publicación ha sido posible gracias a la colaboración desinteresada de la Corporación alimentaria Peñasanta, que viene apoyando desde hace tiempo las iniciativas desarrolladas por SEDCA y su Fundación.

Prof. Dr. Jesús Román Martínez Álvarez
Presidente de la Fundación Alimentación Saludable



ÍNDICE

Prólogo	05
Prefacio	07
I. Avances en alimentación	
Valoración de las propiedades saludables de los alimentos por parte de los españoles: una reflexión basada en datos De Arpe Muñoz, Carlos; Martínez Álvarez, Jesús Román; Villarino Marín, Antonio L.....	11
Papel de la dieta mediterránea en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y cáncer: últimas evidencias científicas Estruch Riba, Ramón.....	23
Comer fuera de casa. Un nuevo reto Beltrán de Miguel, Beatriz; Cuadrado Vives, Carmen.....	37
Regulación y biodisponibilidad efectiva del calcio. Influencia de la Vitamina D Sánchez González, Laura; Hernández Cabria, Marta; López Román, Francisco Javier.....	49
Nutrición y pescado: una línea desde la escuela a la alta cocina Mateos Jiménez, Antonio.....	61
Implicación de la situación en antioxidantes en el padecimiento de asma en población infantil Ortega Anta, Rosa M.; Jiménez Ortega, Ana Isabel; Rodríguez Rodríguez, Elena.....	81
Alimentos antioxidantes y cáncer Llorca Pérez, Vicenta M. ^a ; Lloret Pérez, Tomás; De Casimiro Calabuig, Enrique.....	93
Próstata y dietas. Evidencias de su papel en la prevención del cáncer Ruiz de la Roja, Juan Carlos.....	109

II. Avances en nutrición y dietética

Avances científicos sobre el papel de la grasa láctea en la alimentación Fontecha Alonso, Javier; Juárez Iglesias, Manuela.....	117
La leche como fuente de proteínas y péptidos bioactivos Recio Sánchez, Isidra; Miralles Buraglia, Beatriz; Amigo Garrido, Lourdes; Hernández-Ledesma, Blanca.....	135
Polifenoles del vino y microbiota humana: modulación y metabolismo Bartolomé Sualdea, Begoña; Moreno-Arribas, María Victoria.....	155
La obesidad poligénica: aportación de los SNP (Single Nucleotide Polimorphisms) Marrodán Serrano, María Dolores; Mesa Santurino, María Soledad; González Montero de Espinosa, Marisa.....	171
Estudio de la interrelación de los factores ambientales, dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad infantil Navarro Solera, María; Valls Bellés, Victoria; Codoñer-Franch, Pilar	185
Hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica: algunos factores determinantes García Alcón, Rosa	201
Nutrición parenteral: la era del PICC Ortiz Miluy, Gloria.....	213
Complementos alimenticios y alimentos funcionales. Su aplicación en la disminución del riesgo cardiovascular Martínez Álvarez, Jesús Román; Iglesias Rosado, Carlos.....	223

I. Avances en alimentación

Valoración de las propiedades saludables
de los alimentos por parte
de los españoles: una reflexión
basada en datos

De Arpe Muñoz, C.
Villarino Marín, A. L.



Valoración de las propiedades saludables de los alimentos por parte de los españoles: una reflexión basada en datos

De Arpe Muñoz, C.^{1,2}; Villarino Marín, A. L.¹

1 Universidad Complutense de Madrid.

2 Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA).

De Arpe Muñoz, Carlos

Doctor por el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Complutense de Madrid. Profesor del Grado de Nutrición Humana y Dietética de la Universidad Complutense de Madrid. Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA).

Villarino Marín, Antonio L.

Doctor en Ciencias Químicas. Catedrático de Bioquímica y Profesor de Nutrición. Universidad Complutense de Madrid. Coordinador de la Diplomatura de Nutrición Humana y Dietética de la Universidad Complutense de Madrid. Presidente de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación. Secretario de la Fundación "Alimentación Saludable".

RESUMEN

El presente capítulo tiene por objetivo, en primer lugar, realizar un análisis y una reflexión sobre los criterios que una muestra amplia de la población española tiene respecto al valor salúfero y preventivo de los distintos grupos de alimentos, en función de su propio comportamiento alimentario, es decir principalmente en función de la evolución temporal de la frecuencia de consumo de los principales grupos de alimentos, y de los cambios introducidos en su dieta cuando se ha diagnosticado una patología o problema de salud.

En segundo lugar, se pretende discernir si esta valoración coincide, en términos generales, con las guías dietéticas y las recomendaciones nutricionales aceptadas por la comunidad científica y sanitaria. En el mismo, se comparan además datos de estudios sobre criterios de valor de la población europea sobre los distintos alimentos y la dieta sana, con los criterios sobre dieta que pueden deducirse para los españoles de su comportamiento alimentario.

Correspondencia: Carlos de Arpe Muñoz. carpemun@enf.ucm.es.

INTRODUCCIÓN

Los resultados de la investigación de la comunidad científica sobre los posibles efectos salutíferos o preventivos de los distintos alimentos, o por el contrario, de los efectos negativos de los desequilibrios alimentarios y nutricionales, se proyecta hacia el ciudadano a través de recomendaciones y guías dietéticas, que forman parte de las campañas de promoción de la alimentación saludable, o que están presentes en el consejo médico habitual. Pero ¿En que medida son captados y comprendidos estas recomendaciones y consejos? ¿Es adecuada la valoración pública de los distintos alimentos desde la perspectiva preventiva? Responder a estas preguntas es de gran interés para determinar y enfocar con mayor precisión los objetivos, el contenido y la forma de los mensajes preventivos dirigidos a la población.

Por otra parte, en la actualidad, la introducción de modificaciones dietéticas forma parte habitual del tratamiento de numerosas patologías pero ¿en qué medida las personas diagnosticadas con determinados problemas que afectan o pueden afectar a su salud introducen realmente en su alimentación cotidiana las modificaciones más generales recomendadas o los cambios que, recomendados o no, serían adecuados para el tratamiento de su problema? ¿Existen modificaciones o recomendaciones que al ciudadano medio no sigue o le es más difícil seguir? La búsqueda de la respuesta a estas preguntas aporta no solo datos sobre el comportamiento alimentario sino también sobre la visión de las personas a cerca de los alimentos.

MATERIAL Y MÉTODO

Los datos en los que se basa el análisis, las reflexiones y conclusiones del presente capítulo proceden del trabajo, en el que han participado los autores de este capítulo, “Estudio sobre los patrones de consumo alimentario en España y su relación con el índice de masa corporal, la hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes” (1).

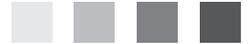
Entre los objetivos originales de dicho estudio, no se encontraba el de valorar la concepción que los españoles tienen de la saludabilidad de los alimentos, teniendo el citado trabajo el propósito principal de describir y evaluar la evolución de la alimentación de los españoles en general, así como describir los cambios introducidos en la dieta cuando se daba la circunstancia de que había sido diagnosticado por el médico un problema de salud.

Sin embargo, tras la finalización de dicho estudio, quedó sobre la mesa la idea de que los datos obtenidos podían ser útiles para elaborar una reflexión o una aproximación a cerca de los criterios e ideas de la población sobre el valor salutífero de los alimentos.

El trabajo original fue un estudio de naturaleza descriptiva transversal, basado en su conjunto en las Encuestas Nacionales de Salud (ENS) de los años 2001, 2003 y 2006, principalmente, aunque con el objetivo de analizar la evolución de las patologías diagnosticadas durante un período temporal más largo, se utilizaron también los bancos de datos correspondientes a las ENS de los años 1995 y 1997.

La descripción pormenorizada de dicho material y de la metodología del estudio es muy prolija y supera las posibilidades de espacio de la presente publicación, por eso remitimos al lector interesado en estos datos al texto original fácilmente accesible en Internet, al estar publicado digitalmente por la Universidad Complutense de Madrid, y donde se detallan exhaustivamente (1).

Solo apuntar que el tipo de muestreo de las ENS utilizadas en el citado estudio fue el polietápico estratificado, siendo la primera etapa las unidades censales y la segunda las viviendas familiares. Como ejemplo, el tamaño de la muestra de la ENS 2006 fue de 29.478 personas; y el método de recogida de información la entrevista personal, que podía ser completada con entrevista telefónica. Para el cálculo y aceptación de los errores de muestreo se utilizó el método Jackknife.



Sobre los datos originales procedentes de las ENS en el citado trabajo se realizaron nuevos cruces de variables, no presentes en los resultados de las ENS, para establecer las posibles relaciones existentes entre la presencia o no de las distintas patologías diagnosticadas, el seguimiento o no de dieta y las modificaciones introducidas en la forma de alimentarse (cambios en la frecuencia de consumo de alimentos) según la patología diagnosticada.

Para un mejor entendimiento de este capítulo, veamos algunos ejemplos de las preguntas utilizadas, según el texto de la ENS 2006.

La pregunta de la ENS utilizada para obtener la frecuencia de consumo de alimentos es la nº 96; siendo el enunciado de la misma el siguiente: *¿Con qué frecuencia consume los siguientes alimentos?* (En la encuesta se ofrecen a continuación de la pregunta un listado de los principales grupos de alimentos con varias repuestas opcionales de frecuencia temporal de consumo).

Las ENS objeto del citado estudio contenían además preguntas referentes a la presencia o no de patologías diagnosticadas por el médico, concretamente: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, y diabetes.

El Índice de Masa Corporal se valoraba función de las respuestas a las preguntas que en la ENS 2006 coincidían con la siguiente numeración de orden: Peso, pregunta 128; talla, pregunta 129. Siendo pues el peso y la talla declarados por los encuestados.

En definitiva, del estudio citado en los párrafos anteriores se extraían numerosos datos de distinta índole, que reflejaban por un lado la evolución en el tiempo del consumo de los distintos grupos de alimentos, y por otro las modificaciones del patrón alimentario de las personas en función de la presencia o no de problemas específicos de salud. Igualmente se obtuvieron resultados a cerca del seguimiento de dietas en la población y de los motivos alegados para dicho seguimiento.

Así pues, si bien en las encuestas utilizadas no se preguntaba directamente sobre la valoración que los individuos concedían a cada grupo de alimentos, una reflexión posterior y detenida sobre los datos obtenidos a partir de las respuestas, hacía posible inducir criterios generales de valor sobre los alimentos en la población. Las apreciaciones que a continuación se detallan en este capítulo se basan en esta consideración.

Hemos considerado también de interés incluir en el presente texto, y a título comparativo, menciones a los resultados del estudio “Health and Food” de la Dirección General de Protección de los Consumidores de la Comisión Europea (2), que contiene datos de valor respecto a las opiniones de los europeos a cerca de los alimentos y la dieta, y que ha permitido contrastar los comportamientos alimentarios observados en los españoles y los criterios que de ellos se inducen, con los de países de nuestro entorno.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: LA VALORACIÓN DE LOS ALIMENTOS

Del análisis de los datos anteriormente descritos, se desprende un aspecto de gran interés, que merece ser discutido: la clara aparición a partir de las respuestas y de los comportamientos alimentarios de los encuestados de una **muuy diferente valoración** de los distintos grupos de alimentos. Es decir, se tiende más bien a una polarización conceptual sobre los alimentos, calcificándolos mentalmente en alimentos “buenos o saludables” y alimentos potencialmente dañinos o “no aconsejables” ¿Apunta esto hacia una visión simplista y maniquea más que a una verdadera comprensión del papel nutricional de los alimentos en la dieta?

Es de interés analizar si la apreciación por parte de la población del valor salúfero de los alimentos está en total consonancia con la valoración científico-preventiva de los mismos, o si por el contrario el ciudadano medio, a la hora de valorar la salubridad de los alimentos, o la dieta

adecuada para su estado de salud, ha recogido algunos conceptos acertados sobre el papel de algún grupo de alimentos, pero no valora adecuadamente otros alimentos, que pudieran tener un papel importante en el logro de una dieta equilibrada, el mantenimiento de su salud, o en el tratamiento dietético de su patología.

Los estudios más clásicos sobre la conceptualización y elección de los alimentos centraban la selección de los alimentos por parte de las personas en factores biogeográficos (clima, producción alimentaria del entorno), económicos (nivel de ingresos, sistema productivo imperante), sociales (cultura gastronómica, religión, educación) y fisiológicos (necesidades nutricionales) (3) (4).

Tabla 1. Factores determinantes de la elección de alimentos.

* Biogeográficos: producción del entorno
*Económicos de la comunidad humana y del individuo
*Sociales: tradición alimentaria y religión
*Necesidades nutricionales
*Edad, sexo y estado de salud
*Comodidad de compra y preparación
*Valoración del alimento como saludable
*Papel del alimento en el control del peso
*Conocimientos y “creencias” nutricionales
*Apreciación del alimento como “natural”
*Consideraciones éticas sobre la producción

Especialmente a partir de la década de los 90 del pasado siglo XX, este patrón cambia, y sin que los condicionantes clásicos desaparezcan, en los países desarrollados los estudios detectan nuevos factores influyentes (Tabla 1).

En general, los trabajos y tratados sobre este tema coinciden en identificar al menos nueve factores principales: el conocimiento del producto, el atractivo sensorial del alimento, la comodidad de compra y preparación, la apreciación del alimento como “natural”, la consideración del alimento como saludable o no saludable, el control del peso, la influencia o regulación del humor, y las consideraciones éticas referentes a la producción del alimento y el país de origen. Igualmente el aprendizaje, la experiencia y el contacto con el alimento juegan un papel esencial (5) (6) (7).

Así pues la valoración de los alimentos respecto al papel que puedan cumplir en el mantenimiento o cuidado de la salud aparece en

nuestros días como un factor de relevancia en la configuración de la dieta y, aunque forme parte del mismo bloque conceptual, el papel del alimento respecto al control del peso corporal es destacado como un fuerte factor de influencia en sí mismo.

La importancia del factor salubridad del alimento es confirmada por estudios recientes; el informe de consumo Deloitte (8), de 2008, concluía que el 61% de los consumidores prefería alimentos elaborados con ingredientes “saludables”, con menor contenido calórico, y menor presencia de azúcar y sal, y que el 49% de los consumidores se declaraba reacio a adquirir alimentos elaborados con “sustancias químicas”. El mismo estudio establecía además que los consumidores se preocupaban más por su alimentación que cinco años atrás, y que consideraban esencial la información adecuada sobre los alimentos y la dieta.

En definitiva, en la actualidad el consumidor medio de los países desarrollados a la hora de adquirir e ingerir alimentos pone en juego no solo sus apetencias palatales y los conceptos tradicionales sobre el producto, legados por su cultura, sino también lo que sabe o “cree saber” respecto al efecto de dicho producto sobre su organismo. Por lo tanto es de gran interés precisar la imagen que los ciudadanos tienen de los distintos grupos de alimentos, detectando posibles errores o simples omisiones de apreciación, que puedan condicionar hoy y en el futuro la elección alimentaria de las personas.



En este campo, y como ya mencionamos al comenzar este capítulo, es también de gran valor, por su precisión y amplia muestra, el estudio Health and Food de la Dirección General de Protección de los Consumidores de la Comisión Europea (2), y que vamos a utilizar como elemento de comparación con lo observado a través de los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre el comportamiento alimentario de los españoles. El estudio, acertadamente, analiza la concepción de “dieta saludable” en los ciudadanos europeos.

En primer lugar los ciudadanos de la Unión Europea consideran que una dieta saludable consiste en que la dieta sea diversa y equilibrada (59%), pero a continuación las frutas y verduras hacen su aparición de forma contundente, pues el 58% señala también que la dieta saludable implica incrementar el consumo de estos alimentos.

Además, el estudio muestra que las personas con sobrepeso señalan con mayor frecuencia que una dieta saludable consiste en consumir abundantes frutas y verduras, hecho notable pues manifiesta, de forma expresa, la unión de dos de los principales factores de influencia antes mencionados: la “salubridad” del alimento y su papel en el control del peso.

La tercera posición la ocupa “No comer muchos alimentos grasos”, señalada además por el 45% de los encuestados, seguida por “No consumir alimentos azucarados” (28%), “Comer más pescado” (25%), “No ingerir demasiadas calorías”(22%), “No consumir mucha sal”(19%), “Consumir menos carne”(16%), “Evitar los aditivos” (13%), “Consumir más pan, arroz, pasta y otros hidratos de carbono” (8%), “Consumir alimentos de producción ecológica”(8%) y “Consumir menos pan, arroz, pasta y otros hidratos de carbono”(7%).

Siguiendo con el estudio referenciado es importante también destacar que el 83% de los ciudadanos europeos considera que su alimentación es buena para su salud; cifra que para España es del 88% (66% bastante buena, 22% muy buena). Estos datos, comparados con los estudios realizados sobre la realidad de la alimentación en los distintos países, y su grado de adherencia a las guías nutricionales y recomendaciones dietéticas, muestra claramente una sobrevaloración de la bondad de la alimentación mantenida.

La relación que los ciudadanos europeos establecen entre la alimentación y la salud vuelve a ponerse de manifiesto en el estudio Health and food por el hecho de que el 20% de las personas encuestadas han seguido una dieta en los últimos doce meses, cifra que en el mismo estudio es para España del 22%.

Si aceptamos lo declarado por los encuestados en este estudio, la dieta de los europeos presenta un notable “dinamismo” pues el 22% de los ciudadanos encuestados declara haber introducido cambios en su forma de alimentarse en el último año (obsérvese que las cifras son próximas a las de seguimiento de dieta), cifra que para España es del 19%. Además, el hecho de haber introducido cambios en la alimentación durante el último año se hace más frecuente con la edad.

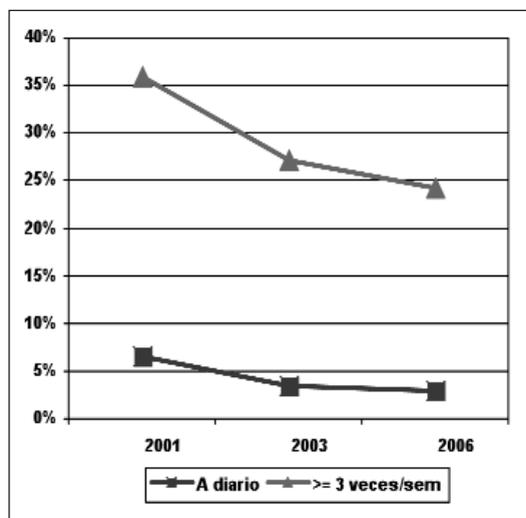
Los encuestados del estudio Health and food también responden a un cuestionario para averiguar la naturaleza de dichos cambios en la alimentación durante el último año, en el cual pueden señalar más de una opción, y los cambios que son mayoritariamente apuntados son: más fruta y verdura (55%), menos grasa (53%), beber más agua (43%), menos azúcar (39%), menos calorías (38%), menos sal (21%), menos carne (20%).

En cuanto a esta pregunta es notable que la elección de haber consumido más fruta experimenta una fuerte variación de unos países a otros, siendo el porcentaje de esta respuesta más bajo en los países mediterráneos que en el resto, muy probablemente por que estos parten de un consumo notablemente más elevado. Así la respuesta “más fruta y verdura” es del 40% en España frente al 70% en Dinamarca.



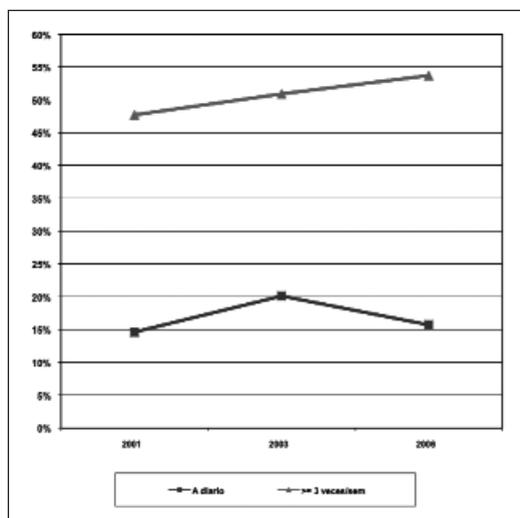
Volviendo ahora a los resultados obtenidos en nuestro propio trabajo, en el análisis de la evolución de la frecuencia de consumo de alimentos, en el período estudiado (1), se ha observado un neto incremento del consumo de frutas, verduras, carne (Gráfico 2), lácteos, pan y cereales; una caída ligera del de “pasta, arroz y patatas”, y una disminución notable de la frecuencia de consumo de legumbres (Gráfico 1).

Gráfico 1. Evolución del consumo de legumbres en España según las encuestas nacionales de salud 2001,2003 y 2006.



En el eje horizontal se representan las frecuencias de consumo “A diario” y “Mayor o igual a tres veces por semana”. En el eje vertical el porcentaje de respuestas para esa frecuencia de consumo.

Gráfico 2. Evolución del consumo de carne en España según las encuestas nacionales de salud 2001,2003 y 2006.



En el eje horizontal se representan las frecuencias de consumo “A diario” y “Mayor o igual a tres veces por semana”. En el eje vertical el porcentaje de respuestas para esa frecuencia de consumo.

Por otra parte, cuando se han contrastado las frecuencias de consumo de la muestra total y las mismas frecuencias en las submuestras con patologías o con sobrepeso/obesidad, se observa un notable incremento cuantitativo en el consumo de fruta, un incremento menor en el de verduras y hortalizas, un aumento moderado del consumo de pescado, así como una disminución muy ligera de la frecuencia de consumo de carne, disminución marcada de la frecuencia de consumo de embutidos y disminución moderada del consumo de dulces.

Sin embargo, en esta misma comparación citada puede observarse que la variación de su alimentación introducida por las personas de la submuestra con patologías o con sobrepeso/obesidad es insignificante para grupos de alimentos como la “pasta, arroz y patatas”, “pan y cereales”, legumbres y lácteos.

Es decir, “pasta, arroz y patatas”, y el grupo de las “legumbres”, prácticamente no han sido tenidas en cuenta por las personas con patología diagnosticada o sobrepeso para modificar su dieta.

Así, los resultados apuntan a una imagen de saludabilidad de los alimentos en la población muy diferente de unos grupos a otros. Frutas y verduras, y en menor medida el pescado, son el paradigma del alimento sano para la población (como también confirma a nivel europeo el estudio Health and food ya citado), y no es de extrañar pues resumen las dos condiciones fundamenta-



les para su elección, ser intrínsecamente “sanas” por su composición nutricional y además ser bajas en calorías, y por lo tanto servir para el control del peso.

Pero “pasta, arroz y patatas” y “legumbres”, dos importantes grupos, permanecen en un limbo de indefinición que no las hace merecedoras de especial atención dietética por parte de los ciudadanos, aún en el caso de tener diagnosticado un problema de salud (Gráfico 3).

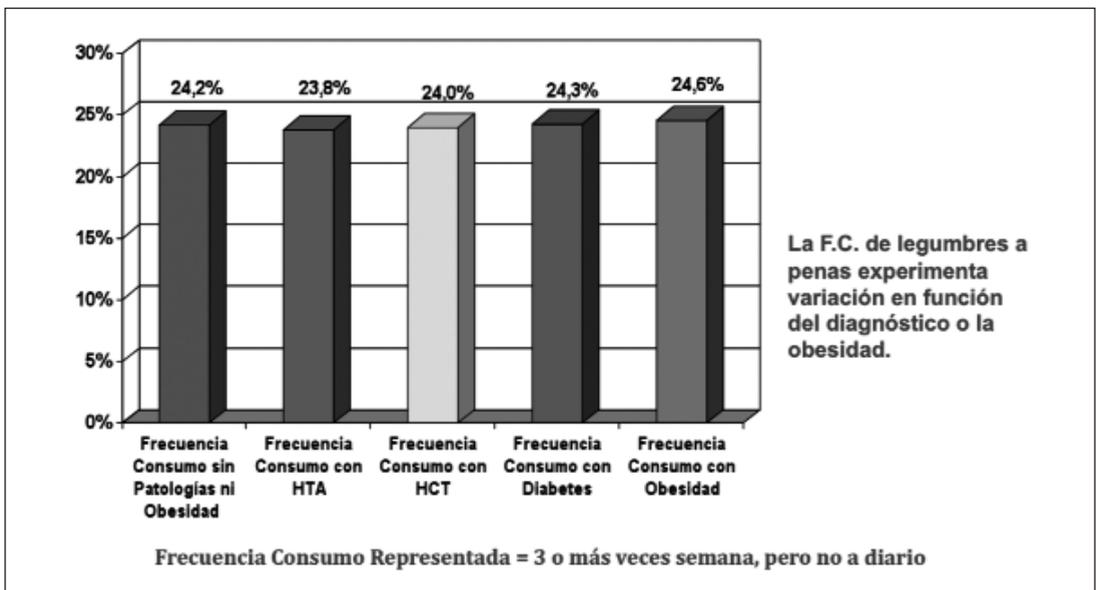
A pesar de la conocida desproporción en la procedencia de la ingesta calórica, en la que la grasa supera el porcentaje recomendado del 30/35%, haciendo que los hidratos de carbono no alcancen el límite aconsejado del 55%, problema en el cual el aumento del consumo de estos dos grupos de alimentos jugaría un excelente papel para equilibrar la dieta, unido a la disminución del aporte de alimentos grasos, el mensaje parece no haber sido comprendido o no haber calado en la población.

Es patente la existencia de evidencias sobre la relación inversa entre el consumo de legumbres y la presión sistólica, los triglicéridos plasmáticos y la mortalidad coronaria, o la relación inversa entre el consumo de fibra y productos integrales y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo estos mensajes no han parecido llegar a la población, o al menos no se ponen de manifiesto en su comportamiento alimentario.

En cuanto a aquellos alimentos cuyo abuso esta en general reconocido como factor de riesgo en la génesis de la enfermedad cardiovascular, esto es: la carne en exceso, los embutidos o los dulces, existen diferencias de imagen y de comportamiento en la población.

Por ejemplo, respecto a la carne, ya hemos comprobado en este estudio el crecimiento de su consumo en el periodo analizado, y a la par se ha podido comprobar que la limitación de su consumo es solo “corta o muy moderada” en las patologías. Al ciudadano medio le gusta comer carne, con frecuencia por encima de lo debido, pero además le cuesta dejar de hacerlo o lo tiene poco en cuenta cuando se le diagnostica una patología.

Gráfico 3. Comparación de la frecuencia de consumo de legumbres en las personas sin patologías ni obesidad con la frecuencia de consumo en cada patología y en las personas obesas. Muestra total. ENS 2006.



HTA=Hipertensión arterial. HCT=Hipercolesterolemia.

Este fenómeno observado en nuestro estudio español, cuadra con los datos recogidos en el ya citado estudio europeo, pues recordemos que solo el 16% de los encuestados identificaban “consumir menos carne” como una de las definiciones o características de dieta sana, y que cuando el estudio analizaba los cambios introducidos durante el último año en la alimentación solo el 20% de los que habían modificado su dieta había reducido su ingestión de carne.

Por otra parte, la asociación entre el consumo elevado de carne y la ingestión elevada de grasa tampoco aparece clara en el conocimiento de los europeos, pues frente al 20% ya mencionado, que como cambio dietético han introducido comer menos carne, un 53% decía “consumir menos grasa”.

Otros alimentos como los embutidos, según los datos de nuestro estudio español (estos alimentos no son mencionados en el estudio europeo referenciado), muestran una imagen de “insalubres” más manifiesta, con una reducción de consumo más marcada en las patologías. Lo mismo ocurre con los dulces, que además muestran en la encuesta europea claro reconocimiento como alimentos cuyo consumo es deseable reducir.

Recordemos no obstante que algunos de los alimentos considerados “no sanos” han mostrado en este trabajo una notable persistencia a pesar de su reducción de consumo en las patologías, pues a excepción de la diabetes donde el descenso era más acusado, en la hipertensión, hipercolesterolemia y sobrepeso/obesidad el consumo “a diario” de dulces estaba entre el 32 y el 37% y el de embutidos entre el 24 y el 25% (ENS 2006).

CONCLUSIONES

En resumen, la imagen de saludabilidad de los distintos grupos de alimentos en los españoles, en el periodo estudiado, y según se deduce del comportamiento observado en nuestro estudio, es coincidente con la observada en los europeos, y denota en efecto una considerable polarización del juicio en alimentos “sanos e insanos” y mucho más limitadamente una apreciación de las características generales que ha de reunir el conjunto de la alimentación, quedando la apreciación de algunos grupos importantes de alimentos en posición en exceso indefinida.

Esto hace pensar en la necesidad de dirigir el consejo dietético y las campañas de salud pública para mejorar las pautas alimentarias con un enfoque más global de la dieta. A pesar de lo anterior, los datos y estudios analizados muestran que el interés y la preocupación por la saludabilidad de la dieta ha aumentado en la población general, y que además este forma parte de las generaciones jóvenes (9) (10), aunque también la juventud como el resto de la población muestre en algunos aspectos comportamientos alimentarios desequilibrados, no tan congruentes con los criterios de alimentación sana.

Por otra parte, el interés de los ciudadanos por los nuevos alimentos es cada vez mayor, así como la tendencia a intentar conocer y discernir la salubridad de los mismos y la veracidad de las afirmaciones “funcionales” declaradas por la publicidad (11) (12) (13).

El marco presente de oferta alimentaria hace sin duda necesario que el ciudadano esté cada vez más y mejor informado por fuentes fidedignas e imparciales, de los principios nutricionales y de la naturaleza y efectos de los nuevos alimentos, para hacer posible una valoración realmente crítica y fundamentada de estos productos.

En esta dirección, es fundamental la investigación sobre los efectos fisiológicos y preventivos de los compuestos nutritivos y no nutritivos de los alimentos, pero no lo es menos establecer los conceptos clave y el método adecuado que determine una correcta divulgación de estos conocimientos y, sobre todo, del mecanismo que determine una mejor comprensión de los factores básicos y generales que definen en conjunto una dieta sana y equilibrada para el ser humano.



BIBLIOGRAFÍA

1. De Arpe Muñoz C. Estudio sobre los patrones de consumo alimentario en España y su relación con el Índice de Masa Corporal, la hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes. Publicación Digital. E- Prints Universidad Complutense de Madrid. Código Identificación 12074. eprints.ucm.es/12074. Madrid 2011.
 2. Health and Consumption Protection Directorate General and Communication Directorate General. "Health and Food". Special Eurobarometer 246/Wave 64-3-TNS Opinion&Social. Bruxelles.2006.
 3. Yudkin J. Man's choice of food. Lancet. 1956. May 12; 270 (6924)645-9.
 4. Yudkin J. Diet of Man: needs and wants. London. Applied Science Publishers Limited; 1977.
 5. Odgen J, The Psychology of Eating: from healthy to disordered behaviour. Blackwell. Oxford 2003.
 6. Brown J, Odgen J. Children eating attitudes and behaviour: a study of the modelling and control theories of parental influence. Health Education Research: Theory and Practice. 2004; 19: 261-71.
 7. Odgen J. Some problems with social cognition models: a pragmatic and conceptual analysis. Health and Psycho. 2003; 22: 424-42.
 8. Deloitte Food Survey Results. Deloitte Development LLCC. May 2008.
 9. González Montero M, Marrodan Serrano MD. Crecimiento y Dieta: hábitos de los jóvenes españoles. Fundación Santa María. Madrid 2003.
 10. Navia B, Ortega RM, Requejo AM, Mena MC, Peréa JM, López Sobaler AM. Influence of the desire to lose weight on food habits and knowledge of the characteristics of a balanced diet, in a group of Madrid University students. Eur J Clin Nutr. 2003; 57 (Suppl 1): 590-593.
 11. Sánchez M, Barrena. El consumidor ante los alimentos de nueva generación: alimentos funcionales y alimentos transgénicos. Revista Española de Estudios Agrosociales y Pesqueros. 2004; 204:25-127.
 12. Bench-Larsen T, Gruner KG. The perceived healthiness of functional foods. A conjoint study of Danish, Finnish and American consumer's perception of functional foods. Appetite. 2003; 40: 9-14.
 13. De Arpe C. Alimentos enriquecidos y fortificados. En "Nuevos alimentos para nuevas necesidades". Colección Nutrición y Salud nº 3. Coordinador edición Pinto Fontanillo JA. Servicio de Promoción de la salud. Instituto de Salud Pública. Consejería de sanidad de la Comunidad de Madrid. ISBN 84-688-3619-2- Madrid 2003.
-

Papel de la dieta mediterránea
en la prevención de las enfermedades
cardiovasculares y cáncer:
últimas evidencias científicas

Estruch Riba, R.



Papel de la dieta mediterránea en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y cáncer: últimas evidencias científicas

Estruch Riba, R.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic.

Estruch Riba, Ramón

Consultor Senior del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínic de Barcelona, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y Miembro del Comité Directivo del CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España.

RESUMEN

Actualmente una de cada tres muertes se atribuyen a una causa cardiovascular. Tanto la alimentación como el estilo de vida se consideran como piezas claves en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Cada día se dispone de mayores evidencias científicas sobre el papel protector de la Dieta Mediterránea tradicional en la prevención primaria de estas enfermedades. Los últimos resultados de grandes estudios de cohorte como el EPIC y el SUN o de intervención dietética como el Medi-RIVAGE en Francia y el PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) en España van todos en esta dirección. La Dieta Mediterránea mejora el metabolismo de la glucosa, reduce la presión arterial, mejora el perfil lipídico y disminuye los marcadores de inflamación relacionados con la arteriosclerosis, además de reducir la concentración plasmática de LDL-colesterol oxidada y otros marcadores sistémicos de oxidación. Estos efectos son independientes de los polimorfismos de los principales genes implicados en los cambios lipídicos o la respuesta inflamatoria.

Correspondencia: Ramón Estruch Riba. restruch@clinic.ub.es.

INTRODUCCIÓN

La primera causa de morbilidad y mortalidad en el siglo XXI continúa siendo la enfermedad cardiovascular (1) y de acuerdo con las previsiones de la Organización Mundial de la salud, la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares cerebrales continuarán siendo la principal causa de muerte en el año 2030 (2). Puede, asimismo, que esta epidemia acabe minando los sistemas nacionales de salud e incluso limite enormemente el crecimiento económico mundial. Sin embargo, esta epidemia podría limitarse o incluso reducirse con un cambio de la sociedad a un estilo de vida y una alimentación más sana, como, por ejemplo la Dieta Mediterránea (3). En este contexto merece destacarse el creciente interés por este tipo de patrón de alimentación en la literatura médica. De hecho, el número anual de publicaciones sobre este tema ha aumentado de menos de 10 en 1985 a cerca de 300 en el 2011. No obstante, la mayoría de estos artículos científicos se basan en estudios observacionales (ecológicos, transversales o caso-control), cuando el mayor grado de evidencia científica se logra con estudios aleatorizados de intervención nutricional. Por ello, en este capítulo se revisarán principalmente los resultados de los últimos estudios aleatorizados realizados sobre los efectos de la dieta mediterránea en la prevención la enfermedad cardiovascular y sus principales factores de riesgo (diabetes, hipertensión, obesidad y dislipidemia).

DEFINICIÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

La Dieta Mediterránea se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Creta, Grecia y Sur de Italia y España) de finales de la década de los 50 y principios de los 60. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que sus principales características son las siguientes: a) un alto consumo de grasas (incluso superior al 40% de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva (más del 20% de la energía total); b) un elevado consumo de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) un consumo moderado-alto de pescado; d) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo), y productos lácteos, principalmente en forma de yogurt o queso fresco; e) un bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne; y f) un consumo moderado de vino con las comidas (4). Este patrón alimentario y las proporciones de los distintos alimentos que lo componen se muestra gráficamente en forma de una “pirámide alimentaria” que se va actualizando (**Figura 1**). En la última actualización (5) se han introducido dos importantes cambios respecto a la pirámide inicial. El primero hace referencia a los cereales, que deberían ser principalmente integrales y el segundo se centra en los productos lácteos que se solicita que sean desnatados. Este patrón dietético proporciona un perfil nutricional que reúne alimentos ricos en polifenoles, ácido alfa-linolénico, fibra y vitaminas (p.e. ácido fólico y antioxidantes naturales), una relación alta entre grasa monoinsaturada y saturada, un consumo moderado de alcohol en forma de vino o cerveza, y un aporte bajo de proteínas de origen animal. Merece también destacarse que en esta pirámide de alimentación se han añadido otros aspectos relacionados con hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y el compartir la mesa con familiares y amigos.

DIETA Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Se estima que las enfermedades crónicas son responsables de más del 40% de las muertes en los países desarrollados (6). Este grupo de enfermedades incluyen principalmente patologías como la enfermedad coronaria, los accidentes vasculares cerebrales, la diabetes mellitus y los cánceres de pulmón, colorectal, mama, y estómago. Existen numerosas evidencias científica que sugieren que todas estas enfermedades son, en gran medida, prevenibles con medidas higiénicas y dietéticas (7-13), de ahí las recomendaciones de numerosas sociedades científicas y organismos oficiales dirigidas a lograr una dieta saludable y un estilo de vida sano. Este tipo de medidas deberían ser siempre el ingrediente indispensable de toda prevención, y el primer escalón

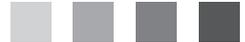
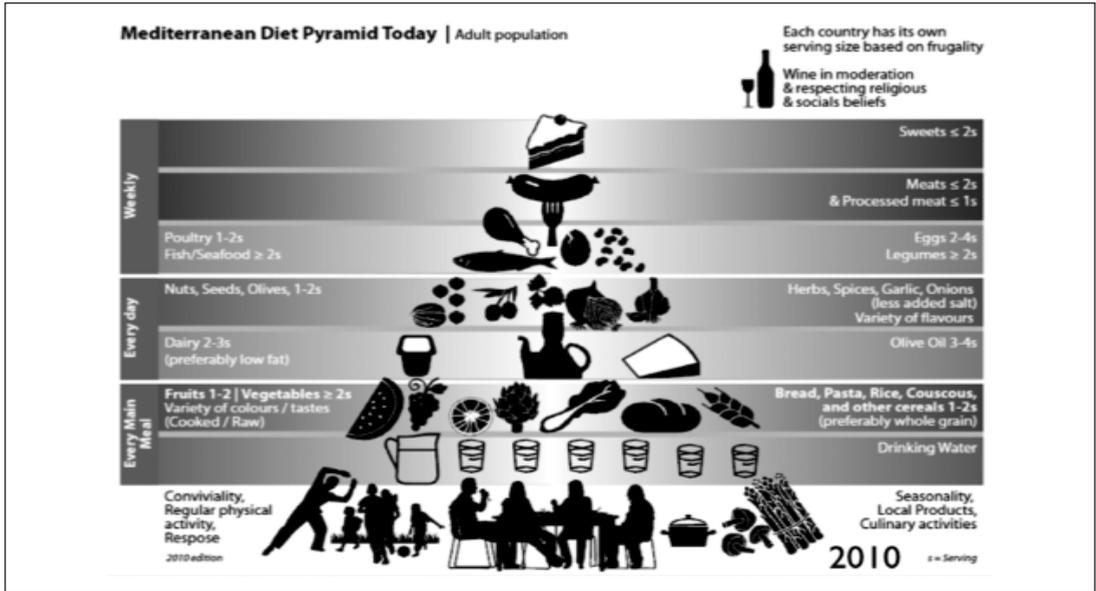


Figura 1. Pirámide de la Dieta Mediterránea confeccionada por la Fundación de la Dieta Mediterránea de Barcelona (2010).



Source: *Mediterranean Diet Foundation*, www.dfmed.org.

de todo tratamiento. Aunque esto parezca evidente, la realidad española es muy distinta, puesto que en la práctica tales medidas se post-ponen o se obvian frecuentemente (14). En concreto, en el ámbito de la Atención Primaria, los tratamientos “preventivos” más utilizados son los basados en fármacos, como hipolipemiantes, antihipertensivos y otros, en vez de dar prioridad a la educación para modificar los estilos de vida poco saludables. En otras palabras, se sobrevalora la prevención secundaria por encima de la primaria. Sin negar la eficacia de estos fármacos, la postergación de la prevención primaria con medidas higiénico-dietéticas, además de incrementar enormemente el gasto farmacéutico, no alcanza la efectividad deseada porque se suele llegar tarde (14). Un uso más extenso de medidas higiénico-dietéticas no sólo disminuiría el gasto sanitario, sino que también lograría la reducción de co-morbilidades y efectos adversos que se derivan del amplio uso que se da a los fármacos.

Los resultados positivos de ensayos clínicos de gran envergadura que han evaluado eventos “duros” (*hard end-points*) como variable final, habitualmente financiados por la industria, han contribuido a difundir el uso de fármacos “preventivos”. Sin embargo, casi no existen ensayos del mismo tipo, con resultados basados no sólo en marcadores intermedios, sino también en eventos clínicos “duros” (*casos incidentes* de enfermedad cardiovascular, cáncer o diabetes), para la medida higiénico-dietética más importante, el seguimiento de una dieta saludable.

Afortunadamente, actualmente se dispone de los resultados de los estudios prospectivos de grandes cohortes como la del estudio EPIC (8,15) o del estudio SUN (16), pero sobre todo de los resultados de ensayos aleatorizados de intervención nutricional como el estudio *Medi-RIVAGE* (17) en Francia o el estudio “*PREDIMED*”(18) en España. Todos los resultados de estos estudios aportan suficiente evidencia científica para asegurar que una dieta saludable como la dieta mediterránea previene realmente de las enfermedades más prevalentes en nuestro entorno como son las enfermedades cardiovasculares. En este contexto, los resultados de diferentes

meta-análisis indican que el incremento en dos puntos en una escala de adherencia a la Dieta Mediterránea tradicional se asocia con una reducción significativa en la mortalidad global (riesgo relativo [RR] 0,92; IC 95%: 0,90-0,94), incidencia o mortalidad cardiovascular (RR 0,90; IC 0,87-0,93), incidencia o mortalidad por cáncer (RR 0,94; IC 0,92-0,96) y enfermedades degenerativas (RR 0,87; IC 0,81-0,94)(19). Además, en una revisión sistemática de la literatura, se comprobó que la Dieta Mediterránea era el candidato nutricional de 32 posibles con mayor probabilidad de ejercer un efecto protector sobre el sistema cardiovascular (20). El efecto protector de la Dieta Mediterránea sobre la mortalidad general se ha observado tanto en personas jóvenes como en las de mayor edad, como también en países alejados del mar Mediterráneo como la región suabática o el norte de Europa.

DIETA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

A pesar de estar nuestra época marcada por la “medicina basada en la evidencia”, resulta paradójico que tanto en las guías alimentarias y recomendaciones poblacionales generales, como en la práctica clínica habitual, se haya abogado por el objetivo de *disminuir el consumo de grasas totales* como paradigma de dieta saludable. Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica como para recomendar la reducción de todas las grasas como realiza el *National Cholesterol Education Program* de los Estados Unidos. Además, se trata de una estrategia que resulta mucho más difícil de mantener en el tiempo. En cambio, un patrón alimentario tipo Mediterráneo, rico en grasas de origen vegetal, puede constituir un modelo teóricamente excelente de dieta saludable y, como resulta mucho más apetecible, es más fácil de mantener en el tiempo. Además, no hay que olvidar que una dieta baja en todo tipo de grasa puede llegar a ser, incluso, contraproducente. Si se reduce excesivamente la ingesta de grasa, la fuente principal de energía pasan a ser los hidratos de carbono y dada la abundante disponibilidad de alimentos ricos en carbohidratos refinados en nuestro medio, con una alta carga glucémica, las dietas ricas en carbohidratos acaban conllevando un aumento del riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina y de diabetes, dos factores muy importantes de riesgo vascular.

En muchas revisiones sobre dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular (21), se resaltan, por encima de cualquier medida dirigida a reducir la ingesta total de grasa, los patrones ricos en grasas monoinsaturadas como fuente principal de lípidos, abundantes en cereales integrales como fuente principal de hidratos de carbono, y que incluyan una ingesta de elevada de frutas, verduras, y alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 (pescado), como la dieta mediterránea, ya que el consumo de estos alimentos y nutrientes pueden aportar una mayor protección frente a la cardiopatía isquémica y los accidentes vasculares cerebrales. Sin embargo, estos datos proceden de estudios observacionales y no se han traducido nunca en grandes ensayos de prevención primaria con “eventos duros” (*hard end-points*) como variable final de análisis principal.

En Grecia, país que tradicionalmente ha consumido una dieta rica en grasas monoinsaturadas, frutas y verduras, pero baja en cárnicos, similar a lo que es tradicional en la cocina española, el estudio de una gran cohorte encontró un papel protector significativo para este patrón de Dieta Mediterránea rica en grasa monoinsaturada, frente a mortalidad total, enfermedad cardiovascular y cáncer (8,15). Este hallazgo también ha sido observado en los de otros estudios de cohortes, que se han integrado en dos meta-análisis publicados en el 2010 (19) y confirma el papel protector de la dieta mediterránea sobre mortalidad total, mortalidad cardiovascular y por cáncer referido en varios estudios observacionales.

En nuestro país, un estudio de casos y controles encontró que el seguimiento de un patrón alimentario rico en aceite de oliva, fibra, frutas, verduras, legumbres, pescado, y alcohol, pero pobre en productos cárnicos y alimentos con elevada carga glucémica prevenía la ocurrencia de



infarto agudo de miocardio. Posteriormente, otros estudios de cohortes observacionales han confirmado la asociación inversa entre adherencia a la dieta mediterránea y reducción del riesgo cardiovascular (22).

Tras los resultados obtenidos en estos estudios observacionales, el siguiente paso en la medicina basada en la evidencia es la realización de estudios aleatorizados de intervención, ya que aportan el mayor grado de evidencia posible. A este respecto cabría pensar que el ensayo francés *Lyon Diet Heart Study* (11) ya ha sentado la eficacia de este patrón alimentario. Sin embargo, a pesar de tratarse de un ensayo aleatorizado abundantemente referenciado, presenta graves limitaciones metodológicas que restringen su utilidad como base de las recomendaciones en Salud Pública. Estas limitaciones se refieren a que: a) sólo es aplicable para prevención secundaria, pues analizó los re-infartos y muertes coronarias en pacientes que ya habían sufrido un evento coronario; b) la fuente de grasa que se empleó (ácido linolénico en una margarina *ad hoc*) es peculiar y no se encuentra comercializada ni, por tanto, disponible para el público; c) la dieta del grupo control era más rica en grasa que la del grupo de intervención; d) el tamaño muestral era reducido (14 eventos en un grupo y 44 en otro); e) el seguimiento fue breve por haberse detenido precozmente el estudio a los 27 meses; y e) la valoración dietética durante el seguimiento no fue completa.

Más importante es el ensayo publicado en 2006 que se denominó *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (23). Se trata de un ensayo clínico de una envergadura sin precedentes, en el que se incluyeron 48.835 mujeres que fueron asignadas aleatoriamente a una dieta baja en grasas o a un grupo control y seguidas durante una media de 8,1 años. La intervención se enfocó a la utilización de patrones alimentarios completos como medida de intervención, una dieta baja en todo tipo de grasa. Su resultado no fue el esperado. Tras observar 3.445 eventos cardiovasculares mayores, no se evidenció que esta dieta redujese *ni el riesgo de enfermedad coronaria, ni el de ictus, ni el de enfermedad cardiovascular total*. Estos resultados son consistentes con los datos obtenidos en estudios observacionales previos. Así, pues, se deduce que la clave para la reducción del riesgo cardiovascular no radica en una reducción de la ingesta total de grasas.

Es necesario, por tanto, ensayar otro tipo de intervenciones y otros paradigmas de “dieta saludable”. No obstante, los resultados de estudios aleatorizados de intervención nutricional aportan un nivel de evidencia científica superior a los obtenidos en estudios de cohortes. El *Medi-RIVAGE* francés (17) es un ensayo de intervención nutricional en el que se incluyeron 212 participantes con un alto riesgo vascular y en que se evaluaron los efectos de una Dieta Mediterránea sobre los factores de riesgo vascular. El ensayo *PREDIMED* (Prevención con Dieta Mediterránea)(18) con una envergadura muy superior al de Lyon ha analizado los efectos de una Dieta Mediterránea sobre los factores de riesgo vascular y, lo que es más importante, sobre la incidencia de una agregado que incluye mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal.

EL ESTUDIO PREDIMED: DISEÑO Y MÉTODOS

El ensayo clínico *PREDIMED* se diseñó para demostrar con el máximo nivel de evidencia científica los efectos de una dieta mediterránea tradicional en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (18). En total se incluyeron 7.447 participantes, de edad entre 55 y 80 años (varones) o 60 y 80 años (mujeres) y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, pero con una alta probabilidad de presentarlas, ya que se trata de sujetos con alto riesgo vascular. La mitad, aproximadamente, presentan diabetes mellitus y la otra mitad, tres o más factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia –LDL colesterol elevado y/o HDL-colesterol bajo-, sobrepeso o obesidad, o historia familiar de cardiopatía isquémica precoz). Estos participantes se asignaron de forma aleatoria a tres grupos de intervención dietética: a un grupo se les aconsejó seguir una dieta mediterránea suplementada con



aceite de oliva virgen (2.487 participantes), a otro grupo seguir una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (2.396 participantes) y al tercer grupo seguir una dieta baja en todo tipo de grasa (2.349 participantes). De todos ellos se les recogió también información sobre el consumo de bebidas alcohólicas, principalmente vino y cerveza, aunque no se realizó ninguna intervención en este sentido por motivos éticos. A todos ellos se les convocó a una sesión individual y grupal con una dietista cada 3 meses y fueron evaluados anualmente. El estudio finalizó a finales del año 2.011, lo que implicará un seguimiento medio de 6 años de los participantes, y se está pendiente de la publicación de los resultados finales.

Tras la visita basal, todos participantes son entrevistados por la dietista del PREDIMED, entrevista que incluye: a) Una valoración simplificada de la adherencia al patrón tradicional de dieta mediterránea (escala de 14 puntos); b) Administración de recomendaciones para seguir una dieta baja en grasa (guías de la *American Heart Association, AHA* y del NCEP, *Adult Treatment Panel III – ATP III*) o una dieta mediterránea tradicional; c) Entrega de folletos con recomendaciones escritas para el seguimiento de la dieta correspondiente, que incluye un listado de la cesta de la compra adaptado a la estación de año y una lista de 14 menús, que sirvan de ejemplo; d) Intervención individual en función de los resultados del cuestionario de 14 puntos en la que el participante recibe consejos personalizados de los cambios que debe introducir en su alimentación dirigidos a la adquisición de un patrón de dieta mediterránea tradicional o de dieta baja en grasa. Los participantes asignados al grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen reciben un folleto adicional con los beneficios para la salud, el uso y conservación del aceite, mientras que los asignados al grupo dieta mediterránea suplementada con frutos secos reciben información sobre los tres tipos de frutos secos usados en el ensayo (ver www.predimed.org). d) Programación de sesiones grupales trimestrales para insistir en el seguimiento de las intervenciones mencionadas.

En el grupo dieta mediterránea y aceite de oliva, el objetivo es consumir >40 g/d de aceite de oliva virgen, porque es el consumo medio que se ha visto protector en países con una incidencia baja de enfermedad cardiovascular. Los participantes pertenecientes al grupo dieta mediterránea y frutos secos reciben nueces, avellanas y almendras. Como hay evidencia acerca de un efecto cardioprotector de alimentos ricos en ácido alfa-linolénico, especialmente presente en las nueces, el aporte de nueces es mayor. A pesar de que los ensayos de campo nutricionales a corto plazo empleen dosis de 50 g/d o aún mayores, una ingesta media de 30 g/d parece ser más aceptable para una consumo a largo plazo durante 4 a 6 años. Los efectos beneficiosos añadidos de una ingesta a largo plazo a dosis similares o menores probablemente sean el origen de la protección frente a cardiopatía isquémica que se observa en estudios epidemiológicos (24).

Los participantes incluidos en el PREDIMED son evaluados anualmente, momento en el que se les repite las mismas mediciones y exploraciones realizadas en la visita inicial. El objetivo principal del estudio es la valoración de la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de un agregado que incluye como *variables primarias* la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Otras variables que se consideran como resultados con carácter secundario (*secondary end-points*) son la incidencia de cáncer (mama, colorectal, pulmón y gástrico), diabetes y la mortalidad global. También se valoran los efectos sobre presión arterial, adiposidad, glucemia, perfil lipídico y marcadores sistémicos de enfermedad cardiovascular.

DIETA MEDITERRÁNEA Y DIABETES

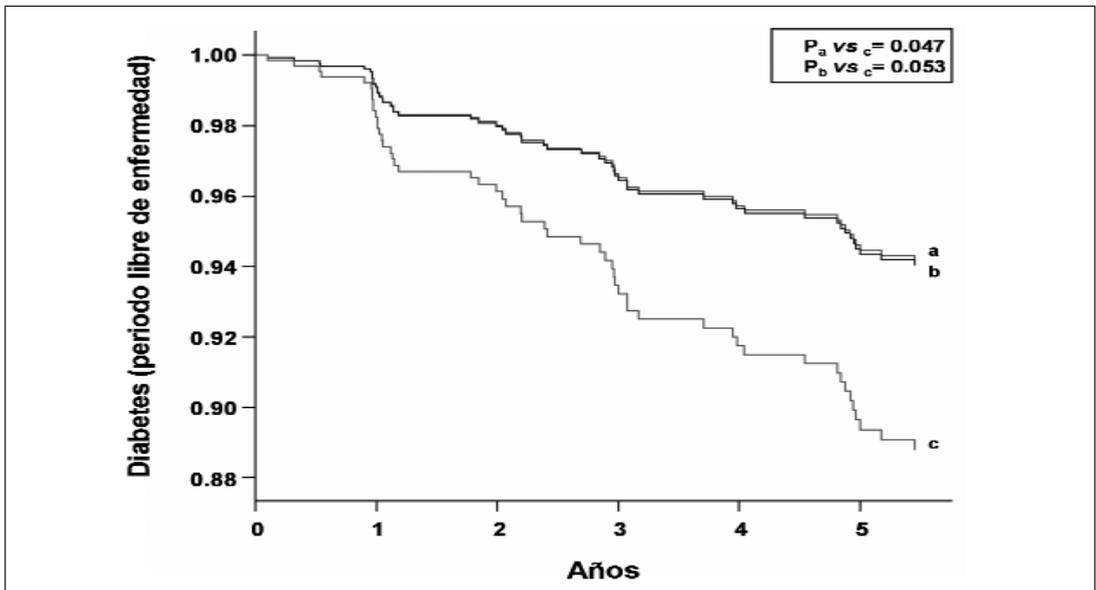
La diabetes es una de las epidemias del siglo XXI, que se ha asociado a patrones de alimentación cada día más occidentalizados, a un incremento del sedentarismo de la población y también a un incremento en la incidencia de obesidad, la otra epidemia del siglo XXI. Varios ensayos



clínicos con dietas hipocalóricas saludables junto a un incremento de la actividad física en personas con intolerancia a la glucosa, un estado pre-diabético, han mostrado una reducción en el riesgo de desarrollar una diabetes entre el 30 y el 70%. En la mayoría de estos estudios, el efecto protector frente al desarrollo de una diabetes se atribuyó principalmente a una reducción concomitante del peso corporal. Por otra parte, también se ha observado que las dietas ricas en verduras y pobres en carne roja y lácteos enteros se asocian a una menor prevalencia de diabetes, mientras que los patrones alimentarios con aumento de carne roja, embutidos, cereales refinados y dulces se acompañan de un incremento en el riesgo de desarrollar una diabetes. En este contexto, varios estudios prospectivos de cohorte realizados en países del sur de Europa han observado una relación inversa entre incidencia de diabetes y adherencia a una dieta mediterránea tradicional. Asimismo, se ha observado en un ensayo clínico que los diabéticos que siguen una Dieta Mediterránea mantienen un mejor control glicémico con un menor número de fármacos antidiabéticos.

En este contexto, dentro del estudio PREDIMED se planteó el estudio de 418 participantes no diabéticos, que fueron aleatorizados en los tres grupos de intervención: Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen ($n=139$), Dieta Mediterránea suplementada con frutos secos ($n=145$) y Dieta baja en Grasa ($n=134$), y que fueron seguidos una media de 4 años. En este intervalo, la incidencia de diabetes en estos tres grupos fue de 10,1% (IC 5,1-15,1), 11,0 (5,9-16,1) y 17,9% (11,4-24,4), respectivamente. Los *hazard ratios* ajustados fueron de 0,49 (0,25-0,97) y 0,48 (0,24-0,96) para los dos grupos de Dieta Mediterránea suplementada con aceite y frutos secos, respectivamente, comparado con el grupo control. En otras palabras, la incidencia de diabetes en los dos grupos de Dieta Mediterránea se redujo en un 52% (27-86) comparado con el grupo bajo en Grasa (**Figura 2**). Estos cambios se observaron en ausencia de variaciones

Figura 2. Diferencias en el periodo libre de enfermedad (incidencia de diabetes) en los tres grupos de intervención del estudio PREDIMED (modelo de regresión de Cox).



Obsérvese que la incidencia de nuevos casos de diabetes es mucho menor (mayor periodo libre de enfermedad) en el grupo de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva (línea a) y en el grupo de dieta mediterránea suplementada con frutos secos (línea b) que en el grupo control (línea c).

en el peso corporal y sin cambios significativos en la actividad física. Así, pues, parece que una intervención con Dieta Mediterránea es un instrumento altamente eficaz en la prevención de diabetes en sujetos con alto riesgo vascular.

DIETA MEDITERRÁNEA Y OTROS FACTORES DE RIESGO VASCULAR

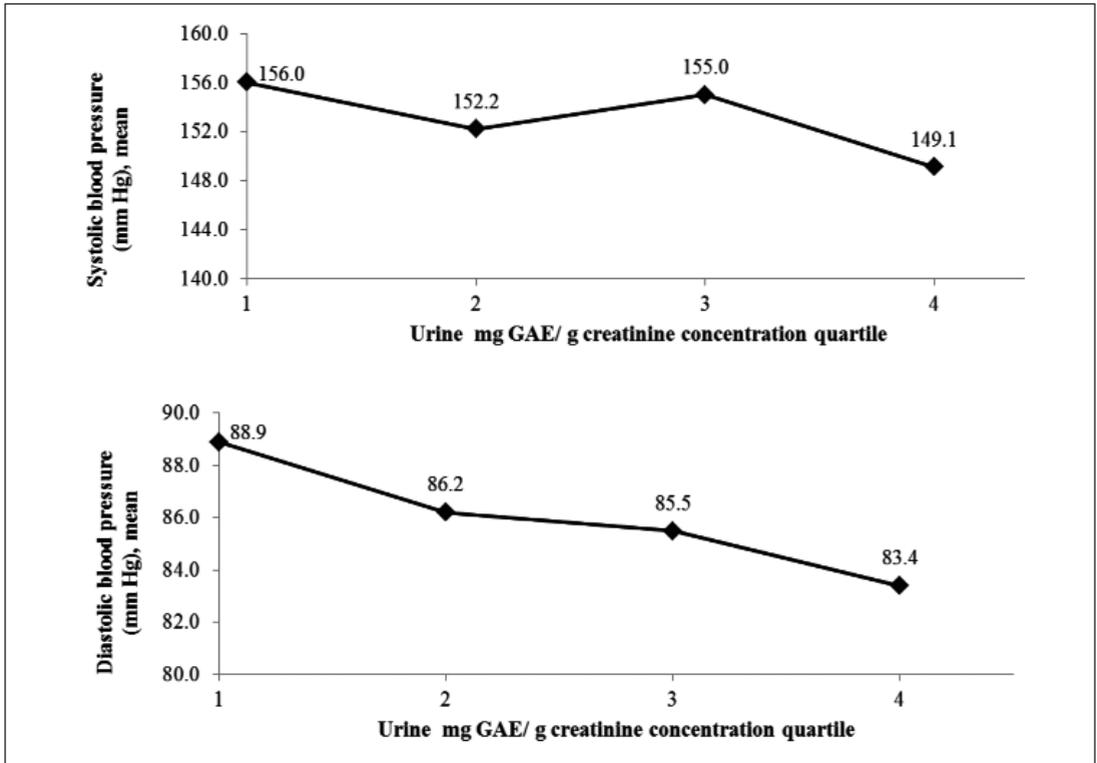
En los países occidentales también se ha apreciado un aumento dramático de los otros factores de riesgo vascular, como hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia, todos ellos modificables con tratamientos nutricionales. Al inicio del estudio PREDIMED, en un estudio piloto realizado con los 772 participantes incluidos durante los primeros 6 meses del proyecto, pudo comprobarse que una intervención con una Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos a los 3 meses reducía la presión arterial, mejoraba el perfil lipídico (con aumento del HDL-colesterol y reducción del LDL-colesterol) y disminuía los marcadores de inflamación relacionados con la arteriosclerosis (18). También se observó un incremento de la Apo-A1 y una reducción de la ApoB y de la relación Apo B / Apo A1. En estudios posteriores, se comprobó además que esta intervención también mejoraba reducía la concentración plasmática de LDL-colesterol oxidada y otros marcadores sistémicos de oxidación (26), así como los parámetros inflamatorios celulares y séricos relacionados con la aparición y progresión de la arteriosclerosis (27). Al año de intervención, se ha comprobado que una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos además de reducir la presión arterial en los sujetos hipertensos provoca cambios en la composición lipídica y propiedades estructurales de las membranas de los eritrocitos (28). Estos cambios en la presión arterial se relacionaron con las variaciones en la ingesta de polifenoles de la dieta, de modo que aquéllos que presentaban una mayor ingesta (y excreción urinaria) polifenoles mostraron una mayor reducción de la presión arterial (**Figura 3**). Paralelamente también reduce la incidencia de síndrome metabólico (29). Estos efectos son independientes de los polimorfismos de los principales genes implicados en los cambios lipídicos o la respuesta inflamatoria (30).

DIETA MEDITERRÁNEA Y OBESIDAD

Como más de 90 % de los participantes del estudio PREDIMED presentaban sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal ≥ 25 Kg/m²), preocupaba que una intervención dietética que implicaba una mayor ingesta calórica en los dos grupos de Dieta Mediterránea debido a las calorías diarias aportadas por los 40-50 ml de aceite de oliva virgen o los 30 g de frutos secos (nueces, avellanas y almendras) pudiera acompañarse de un aumento de peso. En un subestudio, se analizaron los cambios al primer y segundo año en el peso corporal, índice de masa corporal y perímetro abdominal en 3.182 participantes, 1.130 del grupo de Dieta Mediterránea con aceite de oliva, 1.058 del grupo de Dieta Mediterránea y frutos secos y 994 del grupo bajo en grasa. El grupo del aceite de oliva presentó una reducción significativa de peso y del perímetro de la cintura a pesar de haber mantenido una ingesta energética total y una actividad física sin variaciones significativas. El grupo suplementado con frutos secos no presentó cambios en el peso corporal, ni en el perímetro de la cintura a pesar de haber aumentado la ingesta energética, y el grupo bajo en grasa tampoco presentó cambios en los parámetros antropométricos a pesar de haber reducido de la ingesta calórica. Los alimentos que más contribuyeron a reducir el peso y el perímetro de cintura fueron el aumento en el consumo de aceite de oliva, las verduras, el vino y los frutos secos, junto a una reducción en la ingesta de carne roja, productos de bollería y bebidas carbonatadas. Asimismo, se ha observado que aquellos participantes con puntuaciones más elevadas en la escala de adherencia a la Dieta Mediterránea presentaban menor índice cintura-altura que aquéllos con peor adherencia.



Figura 3. Cambios en las presiones sistólica y diastólica en función de los cuartiles de ingesta total de polifenoles, expresada como mg equivalentes de ácido gálico por gramo de creatinina.



(Medina-Remón A, Estruch R, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, Lamuela-Raventos RM. The effect of polyphenol consumption on blood pressure. *Mini Rev Med Chem.* 2012).

OTROS EFECTOS PROTECTORES DE LA DIETA MEDITERRÁNEA

Numerosos estudios de cohortes han hallado una estrecha relación entre una baja adherencia a la Dieta Mediterránea tradicional y una mayor incidencia de deterioro cognitivo y de enfermedad de Alzheimer. Asimismo, un mayor consumo de alimentos clave en la Dieta Mediterránea como las verduras y el pescado se ha asociado a un enlentecimiento en la progresión del deterioro cognitivo en pacientes afectados. En este mismo contexto, en un reciente sub-estudio del PREDIMED se ha estudiado la posible relación entre el consumo de los alimentos característicos de la Dieta Mediterránea y la función cognitiva en 447 pacientes. Los alimentos cuyo consumo se correlacionó con una mejor función cognitiva fueron: aceite de oliva virgen, café, nueces y vino, todos ellos ricos en polifenoles. Además, el consumo de polifenoles, medido mediante determinación de estos compuestos bioactivos en orina, se correlacionó positivamente con las pruebas de función mental. Se concluyó, por lo tanto, que el consumo de alimentos ricos en polifenoles se asocia a una mejor función cognitiva en los pacientes con alto riesgo vascular.

Finalmente, también se han analizado los efectos de la Dieta Mediterránea sobre el metabolismo óseo en un subgrupo de 127 participantes. Aquellos participantes que siguieron una Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen mostraron una mayor concentración sérica de osteocalcina que aquellos participantes incluidos en el grupo control a los 2 años de intervención, lo que sugiere un mayor efecto protector frente a la osteoporosis propia de la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):e2-e220.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine.* 2006;3(11):e442. PMID: 1664601.
3. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern?. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:9-13.
4. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev.* 2006;64:S27-47.
5. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L. Mediterranean diet pirámide today: Science and Cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274-84.
6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006;367:1747-1757.
7. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2005;161:672-679.
8. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-2608.
9. Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhania R, Fuchs CS, Willett WC. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res.* 2006;66:3942-3953.
10. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002;288:2569-2578.
11. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-785.
12. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, *et al.* Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:345-354.
13. Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer.* 2005;53:1-10.
14. Martínez-González MA, de Irala J. Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med Clin (Barc).* 2005;124:656-660.
15. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, *et al.* Modified Mediterranean diet and survival: the EPIC-Elderly study. *BMJ.* 2005;330:991-998.
16. Seguí-Gómez M, de la Fuente C, Vázquez Z, de Irala J, Martínez-González MA. Cohort profile: the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1417-1422.
17. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, *et al.* The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular risk factors after 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:964-971.
18. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, *et al.* for the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
19. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-96.
20. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-69.



BIBLIOGRAFÍA

21. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997;337:1491-1499.
 22. Buckland G, González CA, Agudo A, *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170:1518-1529.
 23. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
 24. Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1382-1387.
 25. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011;34:14-9.
 26. Fitó M, Guxens M, Corella D, *et al.* Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:1195-1203.
 27. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, *et al.* Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:248-256.
 28. Barceló F, Perona JS, Prades J, *et al.* Mediterranean-style diet effect on the structural properties of the erythrocyte cell membrane of hypertensive patients: the Prevencion con Dieta Mediterranea Study. *Hypertension.* 2009;54:1143-1150.
 29. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, *et al.* Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168:2449-2458.
 30. Corella D, Carrasco P, Fitó M, *et al.* Gene-environment interactions of CETP gene variation in high cardiovascular risk Mediterranean population. *J Lipid Res.* 2010;51:2798-2807.
-

Comer fuera de casa. Un nuevo reto

Beltrán de Miguel, B.
Cuadrado Vives, C.



Comer fuera de casa. Un nuevo reto

Beltrán de Miguel, B.; Cuadrado Vives, C.

Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Beltrán de Miguel, Beatriz
Cuadrado Vives, Carmen

Profesoras Doctoras del Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición) de la Universidad Complutense de Madrid. Entre sus líneas de investigación están la “Evaluación del estado nutricional. Relación con indicadores de salud” y “Aspectos dietéticos y nutricionales de la alimentación fuera del hogar”.

RESUMEN

El actual estilo de vida y las características de nuestra sociedad hacen que la alimentación fuera del hogar se haya constituido como un hecho cotidiano. Esto conlleva que su contribución a la dieta total sea cada vez más importante. Existen estudios sobre la implicación nutricional del comer fuera de casa en el estado nutricional de los usuarios pero las diferencias metodológicas hacen que la posibilidad de comparar, por el momento, sea limitada.

El hecho común de comer fuera del hogar se manifiesta de formas muy diversas, adaptándose a las características socioculturales y al estilo de vida de la población. Existen muchas posibilidades de comer fuera de casa, las que ofrecen la restauración colectiva asumiendo cada vez más su papel de restauración social, la restauración comercial con sus innumerables formas e incluso a partir de comida preparada en el hogar que se consume fuera.

Desde el punto de vista de la salud pública, los servicios y empresas relacionados con la alimentación fuera del hogar y la restauración colectiva adquieren una responsabilidad creciente puesto que se enfrentan al reto de diversificar sus intervenciones educativas para mejorar el estado nutricional de los usuarios y ayudarles a hacer elecciones más saludables en cada caso concreto. Aunque, sin duda, la educación nutricional del consumidor es básica para tomar sus propias decisiones en la opción más saludable.

Correspondencia: Beatriz Beltrán de Miguel. beabel@farm.ucm.es. Carmen Cuadrado Vives. ccuadrado@farm.ucm.es.

INTRODUCCIÓN. ORIGEN Y SITUACIÓN ACTUAL

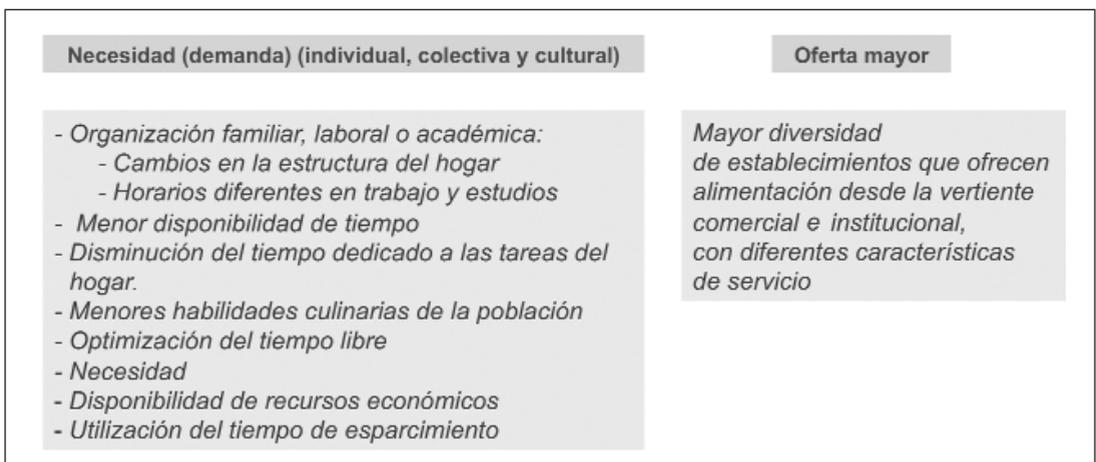
La comida fuera de casa se remonta a la época de los Romanos que crearon, en los municipios y colonias, establecimientos de comida y bebida rápida que aplacaban el apetito de camino a realizar un sacrificio en el Foro, un baño en las termas o una reunión de negocios en la Basílica. La compleja hostelería de una antigua ciudad romana tenía diversas ofertas: *caupona* era una tienda de bebidas rápida y comidas frías ya preparadas – generalmente vino, chacinas, quesos o encurtidos – que se podía tomar o llevar. No había bancos ni mesas, sino una barra al exterior en la que los clientes por un as podían templarse con una copa de vino y algo que comer y un poco más grande era el *termopolio* que además de una amplia barra de mármol interior en forma de ele con varios recipientes hondos de barro incrustados en ella para mantener ciertos guisos, bebidas o “tapas” a la temperatura óptima, tenía taburetes y mesas dentro o fuera del local y esclavos para atenderlas. En estos negocios se podía comer algo caliente y beber una jarra de vino templado por menos de un *sestercio* [1] [2].

A finales del siglo XIX Alemania desarrolló el restaurante automático y aplicó la electricidad a la idea de auto-servicio. Alemania fue también responsable de la expresión “Autómata”, que en alemán se aplica a todo tipo de aparatos de dispensación previo pago. El mundo del restaurante automático apareció por primera vez en el recinto del zoológico de Berlín en junio de 1895. La fama de los restaurantes automáticos se extendió rápidamente en 1897, cuando se instaló uno en la Feria Mundial de Bruselas [1]. Desde entonces, las formas de dispensar alimentos y bebidas fuera del hogar se han diversificado notablemente.

Una de las tendencias más llamativas en los hábitos alimentarios de la población en las últimas dos décadas, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, es el incremento del consumo de alimentos fuera del hogar [3]. Comer fuera de casa se ha convertido en un fenómeno cotidiano, favorecido por varios factores asociados al actual estilo de vida y las características de la sociedad actual, donde los avances científicos y tecnológicos permiten una gran diversificación de posibilidades (Figura 1).

Así, el hecho común de comer fuera del hogar se manifiesta de formas muy diversas, adaptándose al estilo de vida y características socioculturales de cada población, y a la concepción que cada individuo tiene de su propia alimentación [4]. La demanda de bebidas y alimentos fuera del hogar se satisface bajo un amplio abanico de fórmulas dispares, facilitadas por la diversificación

Figura 1. Factores que influyen en el impulso de la alimentación fuera del hogar.





de posibilidades que se ofrecen en el *food service* (industria asociada): cafeterías y bares, establecimientos de comida preparada para llevar, puestos callejeros de alimentos y bebidas, quioscos, restaurantes tradicionales o de comida rápida, cafeterías de autoservicio, máquinas expendedoras (*vending*) o, incluso, a partir de comida preparada en el hogar que se consume fuera (como la actualmente controvertida tartera o fiamblera) [5] (Figura 2).

Además, en el consumo extradoméstico de alimentos y bebidas adquieren mayor importancia los comedores colectivos en agregados sociales, como instituciones (colegios, hospitales, residencias, cuarteles, prisiones) o empresas.

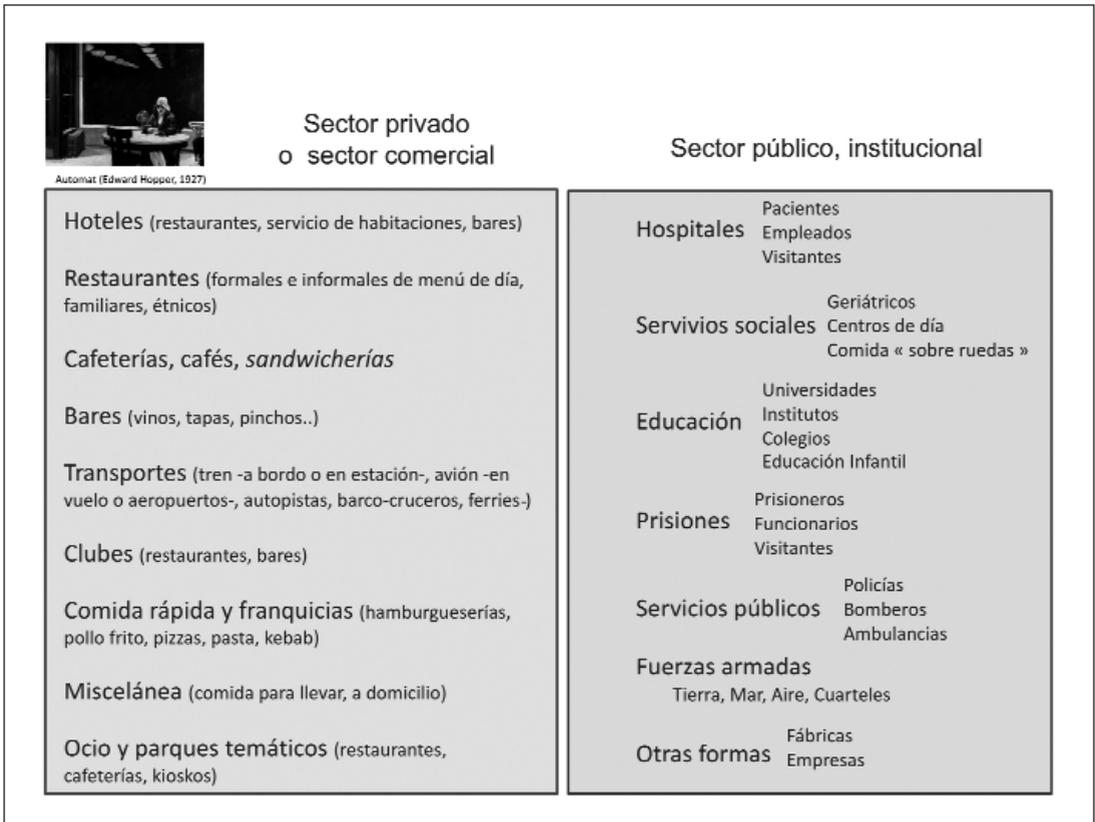
SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

Comer fuera de casa ha dejado de ser un acontecimiento esporádico en la vida de más de un 25-30% de la población española, especialmente en las grandes ciudades [6].

Según la Encuesta Nacional de la Ingesta Dietética Española [7] un 20,37% de la población realiza entre 9 y 22 comidas fuera de casa al mes y un 8,4% realiza más de 22 comidas fuera de casa al mes.

Uno de cada tres madrileños come fuera de casa los días laborables con una media de 3 veces a la semana y con un gasto medio de 10,70 euros, según el Barómetro de Alimentación de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (2010). La alimentación fuera del hogar es

Figura 2. Diversificación en la alimentación fuera del hogar.



más frecuente en hombres que en mujeres y en población adulta joven (menor de 45 años) y en el nivel socioeconómico medio. [8]. Aunque el gasto medio ha descendido con respecto a años anteriores, en comparación con 2009, ha aumentado el porcentaje de madrileños que se lleva el *tupper* o fiambarrera al trabajo. Así, si en 2009 el 22,9% de los ciudadanos se llevaba la comida de casa al trabajo, en 2010 ese porcentaje aumentó hasta el 25,7%. También se incrementa el porcentaje de madrileños que come en establecimientos de comida rápida, que se caracterizan por ofrecer precios económicos, pasando del 9,5% en 2009 al 12,4% en 2010.

A nivel nacional se confirma lo detectado en la capital. En el último estudio “Tendencias de consumo fuera del hogar (Abril 2010 – Marzo 2011) Panel Consumo Alimentario Extradoméstico” [9] en el que se excluyen los canales de restauración colectiva sin transacción económica directa (penitenciaria, militar, hospitalaria, colegios, etc...) y se excluyen los consumos de no residentes y consumos de extranjeros en España, así como los consumos de bodas, banquetes, convenciones, etc. se concluye que la proporción del gasto destinada a consumos fuera del hogar supone una tercera parte del presupuesto total, disminuyendo el último año en la misma proporción (-3,6%) que dentro del hogar (-3,5%). Esto no significa, como ya se veía en la Comunidad de Madrid, que se vuelva a comer en el hogar sino que han cambiado las formas de comer “fuera de casa”.

COMER FUERA DE CASA: ALGO MÁS QUE UNA COMIDA

La contribución creciente de las comidas realizadas fuera del hogar a la dieta total hace que el consumo de alimentos en este entorno haya de tenerse en cuenta a la hora de valorar la calidad de la dieta de la población y no pueda obviarse, como se hacía hace relativamente poco tiempo. En las Encuestas Nacionales de Nutrición y Alimentación (ENNAS), realizadas hace ya más de 20 años, la restauración colectiva era un hecho esporádico y el error que podría cometerse al no tenerse en cuenta en la valoración de la ingesta era asumible. Actualmente, es imprescindible conocer lo que comen los españoles fuera del hogar y tenerlo en cuenta a la hora de valorar la calidad nutricional de la dieta [10].

Para poder valorar la documentación y los estudios relacionados con las comidas fuera del hogar, lo primero que se ha de fijar es lo que se entiende por alimentación fuera del hogar. Actualmente no existe unanimidad en la definición de ésta; podemos verla definida como:

- Consumo de alimentos y bebidas fuera del hogar independientemente del lugar de compra o preparación de los mismos (restaurantes, casas de amigos, lugar de trabajo, cafeterías, establecimientos de comida rápida, el coche...).
- Todos los alimentos o bebidas preparados fuera del hogar, independientemente del lugar de su consumo.

En este punto, resultaría útil definir y clarificar también otros términos relacionados como restauración colectiva (alimentación que llevan a cabo los individuos en establecimientos preparados para tal fin fuera del ámbito del hogar), restauración social, restauración comercial (servicio de restauración abierto a cualquier persona, cuya asistencia depende de su libre elección) y otros términos nuevos como restauración milagro, restauración saludable, restauración emocional, tecnológica, individualizada, etc. [4].

COMER FUERA DE CASA Y SU RELACIÓN CON EL MODELO ALIMENTARIO Y LA INGESTA DIETÉTICA

Aunque existen estudios sobre la implicación nutricional del comer fuera de casa en el estado nutricional de los usuarios la comparabilidad de los resultados obtenidos entre los diferentes trabajos, a menudo, es limitada, puesto que se encuentran diferencias metodológicas entre estudios,



diferente definición de puntos de partida y la mayoría de los estudios en la literatura científica están centrados en EEUU y Australia donde hay diferentes trabajos que se centran en el contenido energético y nutricional de los menús en diferentes localizaciones. En Europa estos trabajos son aún más limitados; destaca el trabajo de Orfanos y colaboradores, donde se compara el modelo de alimentos y la ingesta nutricional ligada a las comidas fuera del hogar en 10 países europeos participantes en el estudio EPIC [11].

Otro factor que influye en la comparación de datos entre estudios es el tipo de servicio de restauración colectiva en el que se centran éstos. Así, aunque sin una evidencia clara, puesto que se requieren mayor número de estudios, la utilización frecuente de los establecimientos de comida rápida muestran una asociación con el estado nutricional de los usuarios.

En población norteamericana, por ejemplo, datos del 2010 muestran que los adultos jóvenes (20-29 años) realizan un 40% de su ingesta diaria fuera del hogar [12]. Un estudio reciente [13] entre adultos vietnamitas mostró que un 14% de aporte energético de las comidas fuera del hogar fluctuaba en función de la definición usada para limitar ésta.

En una revisión reciente [14] se presenta la información disponible sobre las características generales del comer fuera de casa en Europa y su asociación con la ingesta energética, calidad de la dieta y nivel socioeconómico. En todos los grupos de edad los alimentos consumidos fuera del hogar contribuían con una importante proporción de energía, incrementándose en los adolescentes y jóvenes adultos. El comer fuera del hogar se asoció a una ingesta de energía total mayor, un mayor aporte de la grasa en la dieta diaria y un mayor nivel socioeconómico. Dos grandes estudios encontraron una asociación entre alcohol con una menor ingesta de micronutrientes, particularmente vitamina C, Ca y Fe. El consumo de alcohol parece ser un factor de riesgo para el consumo de mayor cantidad de energía, grasa y un menor consumo de micronutrientes.

COMER FUERA DE CASA Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD

La actual epidemia de obesidad en la que se encuentra inmersa nuestra sociedad ha despertado el interés por estudiar su asociación con el comer fuera de casa, y esto hace que sea objeto de estudios transversales y longitudinales. Aunque los resultados obtenidos en los mismos no son concluyentes [15], algunos trabajos muestran una asociación entre comer fuera de casa y la ganancia de peso. Cuando los restaurantes a los que se acude son de comida rápida tipo hamburgueserías, se observa una asociación positiva que, sin embargo, no se observa en el caso de las *sandwicherías* o los restaurantes tradicionales. Por otro lado, sí se observa un mayor consumo de sal y grasa en las *sandwicherías* que en los restaurantes [12].

También la mayor parte de los estudios recientes que se han realizado en Estados Unidos en relación con la obesidad se han llevado a cabo en establecimientos de comida rápida [16] y no así en otro tipo de restauración [17], por lo cual se necesitan más estudios que controlen el tipo de alimentación prevalente fuera del hogar entre los consumidores.

La asociación de las comidas fuera del hogar con la obesidad se ha justificado principalmente por:

- Mayor contenido energético de los alimentos consumidos fuera del hogar
- Mayor contenido en grasa hidrogenada parcialmente
- Mayor tamaño de las raciones

Estas razones favorecen, sin duda, un balance positivo de energía en la dieta de los consumidores habituales de comidas fuera del hogar, promoviendo una ganancia de peso [18] y contribuyendo a la actual pandemia de obesidad. Los pequeños desequilibrios energéticos cada día o semana pueden tener un gran impacto en un periodo a largo plazo [19]. Otras razones que se



barajan son menor consumo de fruta, menor consumo de fibra, mayor consumo de bebidas azucaradas y de alcohol. Este descubrimiento indica que no sólo es importante valorar los alimentos consumidos en los restaurantes sino también los modelos de consumo de bebidas relacionadas con el consumo de alimentos en los restaurantes que podrían estar jugando un importante papel en el desarrollo de sobrepeso y obesidad [18].

En un estudio prospectivo realizado en población licenciada española, participantes en el estudio SUN, la mayor frecuencia de comidas fuera de casa se asoció con una mayor ganancia de peso en los 4.4 años de seguimiento y un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad [18].

Algunos autores manifiestan que la tendencia creciente de comer fuera de casa ha de ser considerada como un factor de riesgo en la batalla contra la obesidad y, por lo tanto, ha de tener su sitio en las estrategias de salud pública y educación nutricional. De todas maneras, aún es pronto para juicios definitivos. Es necesaria más investigación para una mejor clasificación de los tipos de restaurante y unos mejores datos sobre el efecto del alimento que es preparado en casa o fuera de casa, independientemente del lugar de consumo.

NUEVOS RETOS

La falta de una definición única de la alimentación fuera del hogar no sólo limita la posibilidad de hacer comparaciones directas entre diversos trabajos, como se ha comentado, sino que impide la formulación de políticas públicas internacionales de salud que animen a los consumidores a realizar opciones saludables cuando comen fuera de casa.

Sería importante evaluar si las medidas incentivadoras para promocionar un menú más saludable en los establecimientos, conducirían a unos mejores resultados desde el punto de vista de la salud y a prevenir la ganancia de peso.

Servicios y empresas: ejes de la promoción de un patrón alimentario saludable

Desde el punto de vista de la salud pública, los servicios y empresas relacionadas con la alimentación fuera del hogar y la restauración colectiva adquieren una responsabilidad creciente. Hay que destacar la complejidad del sector de la restauración colectiva que obliga a diversificar las intervenciones educativas para mejorar el estado nutricional de los usuarios y ayudarles a hacer elecciones más saludables en cada caso concreto.

Este sector ha de ser incorporado en los planes de política nutricional de los países. Aunque muchas de las estrategias están aún en estado embrionario, el sector de la restauración está reconocido como una parte interesada muy importante en las políticas nutricionales en dos tercios de los países de la Unión Europea aproximadamente [20]. Las estrategias hasta ahora desarrolladas en esta región se dirigen, principalmente, hacia el etiquetado de alimentos y comidas preparadas, el entrenamiento del personal sanitario de las instituciones y del personal del *catering* y el control y la regularización de la publicidad de los alimentos. Es necesaria también una mayor participación de las empresas privadas como se ha puesto de manifiesto en la Estrategia Global sobre Dieta, Actividad Física y Salud (2004) y en el Segundo plan de Acción de la OMS-Europea para la alimentación y la política nutricional 2007-2012.

Un punto crucial es que, en muchas ocasiones, el consumidor tiene una capacidad limitada para ajustar la composición de su ingesta debido a la información parcial o sesgada que recibe. Hay que ayudar y facilitar a los consumidores la elección de la opción más saludable, más adecuada a su situación. La reformulación de recetas y alimentos hacia un mejor contenido nutricional puede ayudar al consumidor a una mejor ingesta cambiando menos sus hábitos alimentarios.



La mayoría de las políticas subrayan la necesidad de mejora del sector del *catering* público, en particular a nivel de centros escolares y hospitales y ven el desarrollo de guías dietéticas generales para *catering* como la principal estrategia [20]. Sin embargo, se observan pocas estrategias para el sector privado, restaurantes o cadenas de comida rápida.

En nuestro país la Ley 17/2011, de 5 de julio, de Seguridad Alimentaria y Nutrición promueve que la oferta alimentaria de los centros escolares sea variada y adecuada a las necesidades nutricionales de los alumnos, incorporando medidas como la responsabilidad de la supervisión de los menús por parte de expertos profesionales acreditados en las áreas de nutrición y dietética, elaboración de menús escolares adaptados a las necesidades especiales de los alumnos que padezcan alergias e intolerancias alimentarias. Así mismo la venta de alimentos y bebidas en el ámbito escolar estará condicionada al cumplimiento en la composición de los productos, de una serie de requisitos relacionados con el contenido de grasas saturadas, sal y azúcar. Se pretende pues reforzar el papel educador y sensibilizador de los centros educativos poniendo el acento en la prevención y la precaución como elementos esenciales [21].

El proyecto europeo Food Pro-Fit 2006 se lanzó con el objetivo de mejorar la calidad nutricional de la comida preparada dentro del ámbito local o regional para convertir “la opción saludable” en la alternativa “más fácil” para los consumidores. Para conseguirlo, se diseñó una herramienta de autoevaluación para pequeñas y medianas empresas, que sirve para reformular sus alimentos y comidas preparadas. En concreto, se incluyen criterios nutricionales relacionados con la obesidad, como son ácidos grasos saturados, sal y azúcar en los alimentos preparados [22].

En nuestro país se han llevado a cabo en los últimos años algunas iniciativas: como ejemplo destacan los establecimientos AMED promotores de la alimentación mediterránea como modelo de alimentación saludable en el ámbito de la restauración colectiva [23], menús saludables en Navarra, Restaurantes con Menú Saludable Acreditado en Granada, etc. Existe otra iniciativa nacional, el Programa GUSTINO que pretende la creación de un colectivo de 26.000 restaurantes, donde se pueda comer de forma más sana que en la mayoría del resto de los existentes en el país. Participan en este proyecto, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y la Fundación para la Dieta Mediterránea. Se conceden unos distintivos o etiquetas de calidad para aquellas empresas que cumplan una serie de requisitos nutricionales. Esta iniciativa se enmarca en la Estrategia NAOS de lucha contra la obesidad y a favor de una dieta más equilibrada que desarrolla el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la AESAN [24].

En otros países europeos, restaurantes, autoservicios, restaurantes comunitarios de empresas, escuelas o universidades pueden solicitar un “label” de calidad. Así la etiqueta “Fourchette verte” se otorga a los establecimientos si cumplen con ciertos criterios como ofrecer un menú diario equilibrado, proporcionar bebidas no alcohólicas a precio favorable, cumplir con una serie de criterios nutricionales, proporcionar un espacio 100% para no fumadores [25].

Los criterios que subyacen en estas etiquetas son muy diferentes entre sí y algunos son más explícitos que otros. Mientras que algunos se basan en criterios que reflejan aspectos generales centrados en la variedad de las comidas otros se basan más en el perfil nutricional analítico. Esta diversidad puede crear más confusión que información. Faltan estudios que confirmen la utilidad o eficacia real de estas etiquetas y el uso que los consumidores hacen de ellas.

Por otro lado, se requiere educar al personal de cocina en unas mejores prácticas en el procesamiento de los alimentos y una mayor creatividad, innovación en la elaboración de recetas y platos (modificados de los tradicionales o de nueva creación), adaptada a las necesidades del cliente. Uno de los caminos abiertos en la industria alimentaria y del “servicio de alimentos” es intentar mantener el gusto y el sabor de los alimentos y recetas, modificando su composición, de manera que ésta se acerque más a un perfil saludable.



Consumidor

Sin duda, toda estrategia eficaz pasa por la educación del consumidor. Alimentarse es un acto cotidiano pero consciente que implica decidir, tomar decisiones: qué comer, cuándo, cómo, cuánto, dónde, e incluso cuándo dejar de hacerlo [26]. Para asegurar que esa consciencia guía hacia un patrón saludable de alimentación es imprescindible la formación y educación nutricional del consumidor. Así, una alimentación consciente y pausada colmará el apetito con menos cantidad de comida. En este sentido, comer rápido (característica de la alimentación proporcionada en diferentes servicios de alimentación fuera del hogar) generalmente significa comer más y elegir peor [26].

Los datos obtenidos de una encuesta americana de la Asociación Nacional de Restaurantes mostraron que los hábitos alimentarios seguidos en las comidas fuera de casa se van pareciendo más a los hábitos en el hogar [27].

El ambiente alimentario, incluyendo la disponibilidad de opciones bajas en grasa en los restaurantes, influye en las elecciones del consumidor. Por el contrario, la disponibilidad o accesibilidad y bajo coste de los productos poco saludables son factores importantes favorecedores que afectan negativamente al comportamiento alimentario. Los establecimientos comerciales reflejan regularmente la dificultad de satisfacer las necesidades del cliente porque dicen que están interesados en los productos saludables del restaurante pero hacen del sabor el factor más importante a la hora de elegir un plato [27].

La necesidad de formar y ayudar al consumidor a elegir su menú de manera saludable hace especialmente útil el desarrollo de guías alimentarias específicas para ello, adaptadas a las características de las diversas formas de alimentarse fuera del hogar [28].

CONCLUSIÓN

La restauración social en instituciones está concienciada de su importante papel en la determinación de unos buenos hábitos alimentarios, por ejemplo en el comedor escolar, en el ámbito de los colectivos geriátricos y hospitales, aunque aún queda mucho por conseguir.

Es momento de ir abordando otros sectores que sirven también a población sana como son los comedores de empresa y la restauración comercial a la que llegan todos los ciudadanos desde los niños a las personas de edad, en un ámbito donde el cliente elige lo que quiere comer, en virtud de sus preferencias y la oferta del establecimiento.

La implicación de la restauración comercial en las estrategias de salud pública es más complicada por diversas razones, entre las que están las distintas características de los establecimientos – hamburgueserías vs *sandwicherías*, establecimientos de comida rápida,...- y el diferente impacto en la ingesta nutricional de los usuarios.

Una de las razones por las que el comer fuera de casa puede constituir un factor de riesgo nutricional es la falta de información que tiene el consumidor a la hora de elegir la opción de menú más saludable. Por ello, la educación nutricional del consumidor es el eje para tomar decisiones y elegir opciones saludables.



BIBLIOGRAFÍA

1. J. Whittaker, «Whittaker J. (2010). "Teaching with Nuts: What does making acorn porridge tell us about food and culture?" In: 2010.,» *Grinnell Magazine Fall*, vol. 43, nº 1, pp. 25-27, 2010.
2. L. Friedlander, *La sociedad romana.*, Madrid: Fondo de Cultura Económica de España, S.L., 2006.
3. J. S. A. Edwards, «The foodservice industry: Eating out is more than just a meal,» *Food Quality and Preference*, pp. 1-7, 2012.
4. V. Martín Cerdeño, «Alimentación fuera del hogar. Un nuevo escenario para una vieja costumbre,» *Distribución y Consumo*, pp. 5-11, 2009.
5. Euromonitor International 2011. (En línea). Available: <http://www.euromonitor.com/>. (Último acceso: 2 octubre 2012).
6. S. Del Pozo de la Calle, E. Ruiz Moreno, T. Valero Gaspar, V. García Iglesias, J. M. Ávila Torres, J. Herrero Velasco y G. Varela-Moreiras, «Estimación del consumo extradoméstico de alimentos y su repercusión en la dieta total de acuerdo al panel de consumo alimentario (MAGRAMA),» *Nutrición Hospitalaria*, p. 1713, 2012.
7. ENIDE, Encuesta nacional de la Ingesta Dietética Española 2011. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, 2011.
8. Dirección General de Ordenación e Inspección. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid., 1 enero 2012. (En línea). Available: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urlata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DBar%C3%B3metro+Alimentaci%C3%B3n+2010.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DBar%C3%B3metro+Alimentaci%C3%B3n+2010.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortal). (Último acceso: 10 octubre 2012).
9. Ministerio de medioambiente y medio rural y marino, 1 enero 2012. (En línea). Available: <http://www.magrama.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-y-comercializacion-y-distribucion-alimentaria/panel-de-consumo-alimentario/hosteleria-y-restauracion/>. (Último acceso: 10 octubre 2012).
10. G. Varela, O. Moreiras, A. Carbajal y M. Campo, (1995) Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación 1991 (ENNA-3) Tomo I, Madrid, Madrid: Instituto Nacional de Estadística., 1995.
11. P. Orfanos, A. Naska, A. Trichopoulou, S. Grioni, J. Boer, M. van Bakel y e. al, «Eating out of home: energy, macro- and micronutrient intakes in 10 European countries. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition,» *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 63, pp. S239-S262, 2009.
12. N. Larson, D. Neumark-Sztainer, M. Nelson Laska and M. Story, "Young Adults and Eating Away from Home: Associations with Dietary Intake Patterns and Weight Status Differ by Choice of Restaurant," *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 111, no. 11, pp. 1696-1703, 2011.
13. C. Lachat, N. Khan le, N. Khan y e. al, «Eating out of home in Vietnamese adolescents: socioeconomic factors and dietary associations,» *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, pp. 1648-1655, 2009.
14. C. Lachat, E. Nago, R. Verstraeten, D. Roberfroid, J. Van Camp y P. Kolsteren, «Eating out of home and its association with dietary intake: a systematic review of the evidence,» *obesity reviews*, vol. 13, pp. 329-346, 2012.
15. I. N. Bezerra, C. Curioni y R. Sichieri, «Association between eating out of home and body weight,» *Nutrition Reviews*, vol. 70, nº 2, pp. 65-79, 2012.
16. M. Pereira, A. Kartashov, Ebeling CB y et al., «Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): a 15-year prospective analysis,» *Lancet*, vol. 365, pp. 36-42, 2005.
17. A. Marín-Guerrero, J. Gutierrez- Fisac, P. Guallar-Castillon y et al., «Eating behaviours and obesity in the adult population of Spain,» *British Journal of Nutrition*, vol. 100, pp. 1142-1148, 2008.
18. M. Bes-Rastrollo, F. J. Basterra-Gortari, A. Sánchez- Villegas, A. Martí, A. Martínez y M. A. Martínez- González, «A prospective study of eating away-from-home meals and weight gain in a Mediterranean population: the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) cohort,» *Public Health Nutrition*, vol. 13, nº 9, pp. 1356-1363, 2009.

BIBLIOGRAFÍA

19. J. Hill, «Can a small-changes approach help address the obesity epidemic? A report of the joint Task Force of the American Society for Nutrition, institute of Food Technologists, and International Food Information Council.,» *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 89, pp. 477-484, 2009.
20. C. Lachat, D. Roberfroid, L. Huybregts y J. Van Camp, «Incorporating the catering sector nutrition policies of WHO European Region: is there a good recipe?,» *Public Health Nutrition*, vol. 12, nº 3, pp. 316-324, 2008.
21. Boletín Oficial del Estado, 6 Julio 2011. (En línea). Available: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/07/06/pdfs/BOE-A-2011-11604.pdf>. (Último acceso: 10 octubre 2012).
22. «Food pro Fit Project,» 6 junio 2011. (En línea). Available: <http://www.foodprofit.org/>. (Último acceso: 12 septiembre 2012).
23. «Alimentación Mediterránea (AMED),» 6 6 2011. (En línea). Available: <http://www.amed.cat/es/index.php>. (Último acceso: 7 septiembre 2012).
24. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), 2011. (En línea).
25. «fourchetteverte,» 6 3 2012. (En línea). Available: <http://www.fourchetteverte.ch>. (Último acceso: 2 octubre 2012).
26. J. Chozen Bays, «Mindful Eating: A Guide to Rediscovering a Healthy and Joyful Relationship With Food,» *Eating Disorders: The Journal of Treatment & Prevention*, vol. 20, nº 3, pp. 249-251, 2012.
27. J. Palmer y L. Carolyn, «Nutrition training for chefs: Taste as an essential determinant of choice,» *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 95, nº 12, pp. 1418-1421, 1995.
28. Academy of Nutrition and Dietetics, 3 10 2012. (En línea). Available: <http://www.eatright.org/Public/content.aspx?id=5671#UHaqJ8VSixl>. (Último acceso: 8 octubre 2012).
29. C. Lachat, A. Naska, A. Trichopoulou, D. Engset, A. Fargrieve, H. Ávila Marqués y P. Kols-teren, «Essential actions for caterers to promote healthy eating out among European consumers: results from a participatory stakeholder analysis in the HECTOR project,» *Public Health Nutrition*, vol. 14, nº 2, pp. 193-202, 2010.

Regulación y biodisponibilidad efectiva del calcio. Influencia de la Vitamina D

Sánchez González, L.

Hernández Cabria, M.

López Román, F. J.



Regulación y biodisponibilidad efectiva del calcio. Influencia de la Vitamina D

Sánchez González, L.¹; Hernández Cabria, M.¹; López Román, F. J.^{1,2}

1 Unidad de Nutrición y Salud. Corporación Alimentaria Peñasanta, S.A.

2 Cátedra de Fisiología del Ejercicio. Universidad Católica San Antonio de Murcia.

Sánchez González, Laura

Diplomada en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad de Zaragoza. Graduada en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Dietista-nutricionista en el Área de Nutrición y Salud de CAPSA.

Hernández Cabria, Marta

Licenciada en Biología. Esp Bioquímica. Universidad de Oviedo. Master en Gestión de Empresas ESCP-EAP: European School of Management & FENA, 2004. Actualmente, Jefe de las Áreas de Calidad y Nutrición de CAPSA. Participa en varios proyectos de investigación relacionados con nutrición dentro de los programas GENIT: HENU-FOOD y SENIFOOD.

López Román, Francisco Javier

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Doctor por la Universidad de Murcia. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud. Investigador en la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Médico del Laboratorio de Pruebas Funcionales para Deportistas. Miembro del equipo de investigación en Nutrición Deportiva.

RESUMEN

El calcio es un mineral esencial para la correcta salud ósea, ya que su depósito se realiza principalmente, en el hueso y también en los dientes. Que se almacene más o menos calcio, depende de varios factores como la ingesta dietética, la absorción intestinal, la excreción renal y el remodelamiento óseo. El organismo tiene como fin principal mantener las concentraciones de calcio en sangre en unos niveles adecuados para que se desarrollen todas las funciones vitales en las que participa, con total normalidad. La vitamina D y la hormona paratiroidea son los principales reguladores metabólicos implicados en la correcta homeostasis del calcio. El hecho de mantener la densidad ósea en unos niveles adecuados para evitar osteopenia y osteoporosis es secundario. Cuando se realiza una baja ingesta de calcio o la absorción no se desarrolla correctamente, aparecen los problemas.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica actualizada sobre los mecanismos de regulación del calcio en nuestro organismo, de su biodisponibilidad y de la influencia de la vitamina D en estos procesos.

Correspondencia: Marta Hernández Cabria. marta.hernandez@capsa.es.

INTRODUCCIÓN

Esta revisión trata el metabolismo óseo y ofrece una visión general del balance y la homeostasis del calcio y de su biodisponibilidad. También de su ingesta, de cuáles son las mejores fuentes para su absorción y cómo influyen los distintos nutrientes en la misma.

El calcio es un elemento esencial que ha de ser introducido por medio de fuentes dietéticas. Las recomendaciones actuales de la ingesta de calcio varían desde los 1.000 mg al día hasta los 1.200 en el caso de una mujer en período de lactancia (1). En algunas ocasiones, como en el caso de las personas mayores, pueden ser necesarios los suplementos para alcanzar una correcta ingesta de calcio, ya que a veces puede resultar difícil llegar a los requerimientos.

Este mineral desempeña un papel clave en la mineralización ósea y en una gran variedad de procesos fisiológicos. En su metabolismo están implicados tres mecanismos: la absorción intestinal, la reabsorción renal y el recambio óseo. Estos a su vez, están regulados por la hormona paratiroidea (PTH) y por la forma activa de la vitamina D, la 1,25 dihidroxivitamina D o Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) (2) y en menor medida por la calcitonina.

Los beneficios de una ingesta adecuada han sido objeto de debate en los últimos años. Las ingestas de calcio de una gran proporción de la población son menores a los niveles recomendados. Un consumo adecuado de calcio es esencial para adquirir y mantener una masa ósea aceptable, además de proporcionar beneficios ante otras afecciones (3).

EL CALCIO

Los niveles séricos de calcio ionizado están estrechamente controlados, ya que este mineral está presente en muchos procesos vitales de nuestro organismo y es fundamental que se mantenga en un estrecho margen.

La regulación se lleva a cabo por un sistema hormonal que controla el transporte de calcio en intestino, riñón y hueso. La homeostasis del calcio está dirigida a mantener en cantidades adecuadas este mineral en sangre; de esta manera, la hipocalcemia conduce a un incremento de la hormona paratiroidea (PTH), que aumenta la reabsorción renal de calcio y la reabsorción ósea (salida de calcio del hueso a la sangre).

A la vez, esta hormona también aumenta la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ la cual activa el receptor VDR en el intestino, para aumentar la absorción de calcio.

La dieta es la única fuente de calcio y se absorbe en el intestino por dos mecanismos:

- Cuando el aporte es bajo, el transporte de calcio activo está regulado por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Se ha demostrado que cuando el suministro de calcio dietético es insuficiente, la cantidad de calcio almacenada en los huesos disminuye (4).
- Cuando se ingiere en grandes cantidades se absorbe a través de difusión pasiva, como muestra la figura 1 (4).

El porcentaje de calcio dietético absorbido disminuye con el incremento de su ingesta y viceversa (5).

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es esencial para preservar la integridad esquelética durante una correcta absorción de Ca. En cambio, en situación de hipocalcemia, el incremento de actividad de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede provocar una movilización del calcio proveniente del hueso, lo cual es indispensable para garantizar la supervivencia cuando la ingesta de calcio es deficiente. El calcio es liberado por un aumento de la resorción ósea en respuesta a la PTH y a la elevada presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que conduce a una menor densidad ósea. Inhibir la mineralización ósea es un proceso beneficioso para preservar la normocalcemia, como muestra la figura 2 (4).



Figura 1. Homeostasis del calcio.

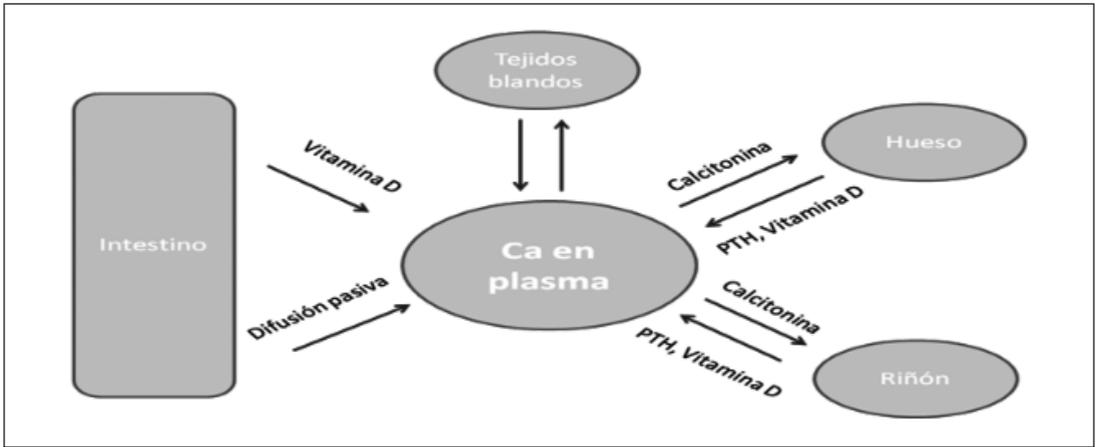
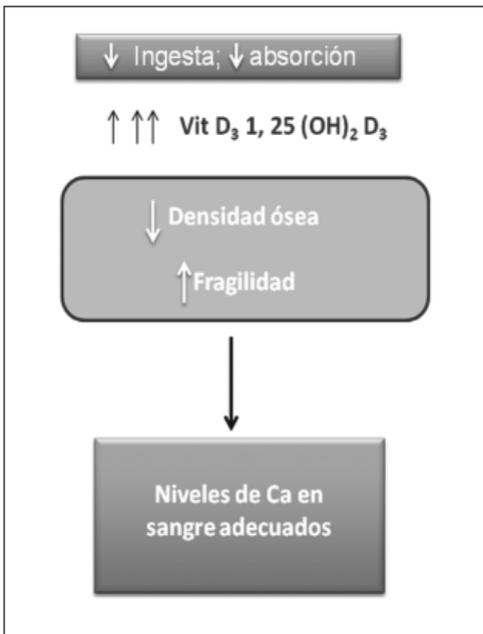


Figura 2. Homeostasis del calcio II.



El encargado de regular la homeostasis del calcio es el receptor CaSR. Algunas mutaciones en los genes pueden causar trastornos en el receptor del Ca y consecuentemente en la homeostasis, lo que contribuye a la progresión o gravedad de los cánceres y de las enfermedades cardiovasculares (6).

Distribución del calcio

El calcio juega un importante papel en una amplia gama de funciones biológicas. El 99% se encuentra en el esqueleto en forma de hidroxipatita, responsable de gran parte de las propiedades del hueso. Las funciones que este mineral desempeña en el hueso son: almacenar calcio para mantener los niveles en sangre y otorgar la fuerza necesaria al esqueleto. El 1% restante se encuentra en el líquido extracelular y es necesario para desarrollar todas aquellas funciones en las que participa: contracción muscular, excitación neuronal y transmisión del impulso nervioso, entre otras muchas en las que juega un papel indispensable para la vida (7).

Balance del calcio

El equilibrio atiende al estado de las reservas corporales de calcio en un período de tiempo prolongado. O lo que es lo mismo, el resultado de los efectos netos de la absorción intestinal, de la depuración renal y la eliminación del mineral en sudor y heces. Para que el calcio permanezca en equilibrio, su absorción neta tiene que ser igual a las pérdidas del mismo en orina y a través de la piel. Si esto no se logra, el balance del Ca se convierte en negativo y la cantidad necesaria o la diferencia entre las entradas y las salidas, se extrae del esqueleto para mantener los niveles óptimos de Ca ionizado en el líquido extracelular.

Si analizamos el equilibrio en las distintas etapas de la vida, comprobamos que los niños se encuentran en equilibrio positivo ya que están formándose y creciendo. Los adultos jóvenes sanos tienen balance neutro, ya que han alcanzado su pico de masa ósea, mientras que los ancianos, suelen tener un equilibrio negativo, lo que conduce a una pérdida ósea relacionada con la edad (7, 8). El desequilibrio fisiológico entre osteogénesis y osteólisis a lo largo de la vida es consecuencia de las distintas influencias endocrinas y paracrinas sobre el hueso. Las alteraciones en la biodisponibilidad del calcio, en cualquier edad, implicarían un mayor desequilibrio a favor de la osteólisis y por tanto una menor densidad máxima de masa ósea (pico de masa ósea) si se produce antes de los 25 años y un incremento en la velocidad de pérdida de densidad ósea, si se produce posterior a los 30 años.

Absorción del calcio

Aunque la absorción de calcio presenta gran variabilidad individual, se considera que entre el 20 y el 35% del calcio ingerido es absorbido.

Que se desarrolle una óptima absorción del calcio es importante para la mineralización ósea y consecuentemente para la prevención de la osteopenia y osteoporosis. La absorción intestinal puede verse afectada por muchos factores: la dieta, distintas enfermedades, deficiencia de Vitamina D o magnesio, uso de glucocorticoides y/o la resección intestinal (9).

La vitamina D tiene un papel fundamental en la absorción del mineral. Su metabolito activo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se une al receptor de Vitamina D (VDR) en la célula intestinal y estimula el transporte de calcio activo desde el intestino a la circulación sanguínea. La absorción de calcio disminuye cuando la concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es inferior a 200 nmol/L (10).

El agua del plasma, proporciona un conducto para conectar el tracto gastrointestinal, el riñón y el hueso. Los flujos de calcio diarios entre estos órganos son mucho mayores que el total del contenido de Ca en el líquido extracelular (11).

En determinadas situaciones fisiológicas, el organismo es capaz de desarrollar diferentes mecanismos de adaptación.

En el caso del embarazo, el aumento de la absorción de calcio a nivel intestinal se realiza porque se produce un aumento en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, lo que ayuda a mantener los niveles sanguíneos de calcio en la madre.

En el caso de la lactancia, el mecanismo de compensación es la reabsorción ósea debido a que el péptido relacionado con la PTH (PTHrP) se encuentra elevado durante la gestación. Esta es una hormona que produce múltiples péptidos con diversas propiedades biológicas. A partir de este hallazgo se ha abierto un nuevo campo de estudio (12, 13).

En presencia de prolactina tanto la permeabilidad como la absorción de calcio aumentan considerablemente. Esta favorece la movilización de calcio, incluso cuando hay niveles adecuados del mineral. Con esto, se sugiere que la prolactina participa en la regulación de la homeostasis del calcio dentro del organismo (14).

Biodisponibilidad del calcio

La biodisponibilidad es la cantidad de mineral que es absorbido y utilizado por el organismo. Es decir, el uso que hace el esqueleto del calcio de la dieta. Esta biodisponibilidad no es igual en todos los alimentos, de ahí que la fuente por excelencia sean los productos lácteos. Sus características nutricionales hacen que sea utilizado en mayor proporción que el que proviene de otros alimentos. Los factores dietéticos son los que determinan una mayor o menor biodisponibilidad



del calcio, siendo la vitamina D determinante principal y es necesaria para desarrollar el transporte activo para su absorción en el intestino (15).

El calcio de los alimentos, una vez ingerido, es ionizado en el medio ácido del estómago y posteriormente se absorbe en el intestino delgado (duodeno y yeyuno) donde interacciona con los demás componentes de la dieta. Es aquí donde se determina la biodisponibilidad del mineral. Algunas patologías que se asocian al envejecimiento, como puede ser la mala absorción, así como también la disminución en la producción de estrógenos, la obesidad y el alto consumo de alcohol y cafeína, afectan a la absorción de calcio (16).

Fuentes de Calcio

El calcio es un elemento vital para el organismo ya que su existencia depende exclusivamente del aporte mediante la alimentación. De esta manera, una dieta que contenga fuentes de calcio como la leche y los productos lácteos asegura su aporte y consecuentemente una buena salud ósea. En muchas ocasiones alcanzar las recomendaciones diarias de calcio es difícil. Además, la biodisponibilidad no es directamente proporcional al contenido de calcio en los alimentos. En consecuencia, en los últimos años en muchos países desarrollados para mejorar la ingesta de la población, ha aumentado el desarrollo de alimentos enriquecidos en calcio (16).

Tabla 1. Contenido en calcio y vitamina D de algunos alimentos (17-19).

Alimentos (100 g/100 ml)	Ca (mg)	Vit D (µg)
Sardinas/Anchoas en aceite	237	12
Leche Entera	120	0,03
Yogur entero natural	120	0,04
Yogur entero de fruta	120	0,04
Queso curado	765	0,19
Queso semicurado	765	0,28
Queso fresco tipo Burgos	186	0
Espinaca cruda	56	0
Huevo gallina, yema cruda	56	1,7
Almendra	270	0
Garbanzos	143	0
Langostino/gambas	120	0

Absorción de Calcio de distintas fuentes

El calcio se encuentra en concentraciones mayores o menores dependiendo del alimento, siendo la leche y sus derivados, la fuente más abundante y biodisponible (20). En la absorción del calcio intervienen factores fisiológicos, condiciones fisiopatológicas y factores nutricionales y alimentarios. Estos últimos son los que, en mayor medida, afectan a la absorción del mineral.

En general, la absorción del calcio disminuye con la ingesta de fibra insoluble, fitatos y oxalatos y grasas. En el caso de las proteínas, se ha postulado que con una ingesta aislada, aumenta la excreción renal de calcio, mientras que los aminoácidos como la lisina y la arginina mejoran la absorción. En cuanto a las grasas, los ácidos grasos saturados forman sales insolubles con el calcio impidiendo su absorción. Los hidratos de carbono, especialmente la lactosa, mejora la absorción del calcio dietético (20, 21).

Los fitatos y oxalatos, presentes en alimentos de origen vegetal, influyen de manera negativa en la absorción del calcio. Por otro lado, la fibra, es capaz de regular el calcio en el tracto gastrointestinal, a través de reacciones con los grupos ácidos urónicos que contiene. El consumo elevado de fibra insoluble (presente en el salvado de trigo) puede interferir con la absorción de calcio (21). Sin embargo, la fibra soluble, es capaz de aumentar la absorción del mineral por favorecer su absorción colónica (20).

El fósforo, tan relacionado con el calcio, está presente en la mayor parte de los alimentos. El simple hecho de alimentarse diariamente proporciona al organismo un aporte constante de 1000-1400 mg/día. La absorción del calcio también se ve influenciada por el aporte de fósforo. La correcta absorción de ambos se lleva a cabo cuando la relación Ca/P es igual a 1. A su vez, esta proporción, es necesaria para una correcta mineralización ósea. Tanto el consumo excesivo de fósforo como la baja ingesta de calcio pueden alterar la relación entre ambos (20).

Los productos lácteos son, sin lugar a dudas, la principal fuente de calcio en nuestra dieta. Los lácteos aportan el 60-70% del calcio dietético (22). La leche de vaca contiene aproximadamente 120 g de calcio por litro. El 20% del mismo está unido a la caseína formando un coloide orgánico insoluble y el 80% restante en forma de mineral (45% fosfato tricálcico, 35% en forma soluble y el 12% en forma ionizada) (23).

El calcio contenido en los lácteos se considera que tiene mayor biodisponibilidad que el que se encuentra en otras fuentes dietéticas, debido a la ausencia de factores que inhiben su absorción y a la presencia de otros como la lactosa y las proteínas que ayudan a la misma. La lactosa es capaz de prevenir o retrasar la precipitación de los iones de calcio, con lo que, aumenta su biodisponibilidad (24).

El calcio orgánico está unido a la proteína, pero durante la digestión se libera fácilmente. Consecuentemente, la biodisponibilidad potencial es alta. La mayor parte de los estudios del calcio, toman como referencia la biodisponibilidad del mineral en la leche. Este alimento es el constituyente dietético más adecuado para cumplir con la alta ingesta de calcio. El calcio del queso, a pesar de su escaso contenido en lactosa y su gran contenido en grasa, es realmente disponible (23).

Suplementación y enriquecimiento de alimentos con calcio

La ingesta de calcio en España está por debajo de las recomendaciones generales. Las evidencias apuntan a que, por lo menos, en determinadas etapas de nuestra vida han de ingerirse diariamente 1.200 mg de calcio, acompañados por 800 UI de vitamina D (22).

Hoy en día, es difícil alcanzar las recomendaciones diarias de ingesta de calcio. El estilo de vida actual y, en muchas ocasiones, el tipo de dieta que se lleva a cabo no ayuda a conseguir unos niveles óptimos.

Sin embargo, cada vez existen más productos enriquecidos o fortificados en Calcio y también en vitamina D que pueden ayudar a alcanzar las ingestas recomendadas.

Los consumidores preguntan frecuentemente si el calcio más biodisponible es el de los alimentos no enriquecidos, el de los alimentos enriquecidos/fortificados con calcio o el de los suplementos.

Los productos lácteos (leche, yogur, queso) son alimentos ricos en calcio y además, el que proviene de estas fuentes, es fácilmente disponible. Los fosfopéptidos de la caseína pueden contribuir a la elevada biodisponibilidad del calcio en la leche por prevenir la formación de sales insolubles de calcio y reducir la interacción entre el calcio y otros minerales de la leche. Para obtener la cantidad de calcio que se absorbe en una cantidad de leche, una persona tendría que consumir ocho veces esa cantidad de espinacas, casi cinco de habichuelas o más de dos tazas de brócoli (25).

La biodisponibilidad del calcio de los alimentos fortificados con este mineral está influenciada, entre otros factores, por la naturaleza química del compuesto de calcio utilizado en la fortificación y por la composición de los alimentos. Los resultados de una investigación de bebidas fortificadas con calcio indican que la calidad del sistema de fortificación es desigual y puede ser inferior al previsto (26).



En general, la biodisponibilidad de calcio de los suplementos de calcio (carbonato de calcio, lactato de calcio) parece ser similar a la biodisponibilidad de este mineral en la leche (27). El calcio de los suplementos puede ser absorbido como el de la leche, pero este alimento proporciona además nutrientes adicionales importantes para la salud.

Los alimentos que naturalmente contienen calcio son la fuente preferida para suplementar este micronutriente (alimentos enriquecidos). Los productos lácteos contienen otros nutrientes esenciales además de calcio que son importantes para el hueso y la salud en general. Con la ingesta de estos alimentos el riesgo de desequilibrios de nutrientes es menor que con el uso de los suplementos.

La fortificación de leche con calcio lácteo o sales de calcio son dos estrategias para incrementar la ingesta de calcio y/o su absorción. Las sales de calcio inorgánicas y orgánicas (trifosfato cálcico, carbonato cálcico y citrato cálcico) muestran esencialmente la misma fracción de absorción en humanos (28) y no suelen mostrar diferencias con respecto a la leche sin enriquecer, aunque sí incrementan la ingesta.

También se han utilizado ciertos ingredientes alimentarios que añadidos a la leche pueden incrementar la absorción del calcio, como los fosfopéptidos de la caseína o los oligosacáridos no digeribles. Estos últimos si son digeridos por la flora intestinal, reducen el pH intestinal y pueden incrementar la absorción de calcio (29). Por otro lado, la adición a la leche de fosfopéptidos de la caseína podría favorecer su capacidad para formar complejos solubles con el calcio en la luz intestinal e incrementar su absorción (30).

Atendiendo a la salud ósea, algunos estudios de suplementación en calcio y vitamina D han mostrado reducciones en la incidencia de fractura de cadera en mujeres (31).

La suplementación de calcio, por sí sola, ya tiene un efecto positivo sobre la reducción de la pérdida de masa ósea. Este efecto es mayor si va unido a la vitamina D. Una suplementación en lácteos de 800 mg de Ca y 240 UI de vitamina D, se asocia con una reducción del 50% en la pérdida de masa ósea (22).

VITAMINA D

La vitamina D es la hormona esencial requerida para el correcto funcionamiento del metabolismo del calcio y el fósforo, por lo que contribuye a la salud del músculo esquelético. Estudios recientes han relacionado unos niveles bajos de vitamina D con una amplia gama de enfermedades entre las que se encuentran las cardiovasculares, autoinmunes, el cáncer, y las infecciones.

Unos niveles adecuados de vitamina D en el organismo vienen determinados por la síntesis cutánea a partir de la exposición solar y por la inclusión de fuentes de la vitamina D en la alimentación. Algunas estimaciones apuntan a que mil millones de personas en el mundo tienen deficiencia de Vitamina D (32).

Absorción y biodisponibilidad de la Vitamina D

En la absorción y biodisponibilidad de la vitamina D, al igual que en el caso del calcio, influyen distintos factores que determinan variación en los niveles de la misma.

Después de la síntesis cutánea o de la ingestión por vía oral, la biodisponibilidad de la vitamina D depende de la absorción intestinal principalmente, además de la que exista en el almacén de grasa y la generada por el metabolismo. Existen dos tipos de vitamina D: el ergocalciferol o vitamina D₂ que es de origen vegetal, y el colecalciferol o vitamina D₃ de origen animal. Tan solo difieren en su estructura química.

Cuando se ingiere la vitamina D, este compuesto liposoluble se incorpora en la fracción de quilomicrones y alrededor del 80% se absorbe a través del sistema linfático. Una vez que la vitamina D entra en la circulación, puede almacenarse en la grasa para su uso posterior o puede metabolizarse en el hígado en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D₃). Esta etapa de hidroxilación se regula mediante retroalimentación; los niveles sanguíneos de 25(OH)D₃ y 1,25(OH)₂D₃ regulan la producción de 25(OH)D₃ que realiza el hígado (32, 33).

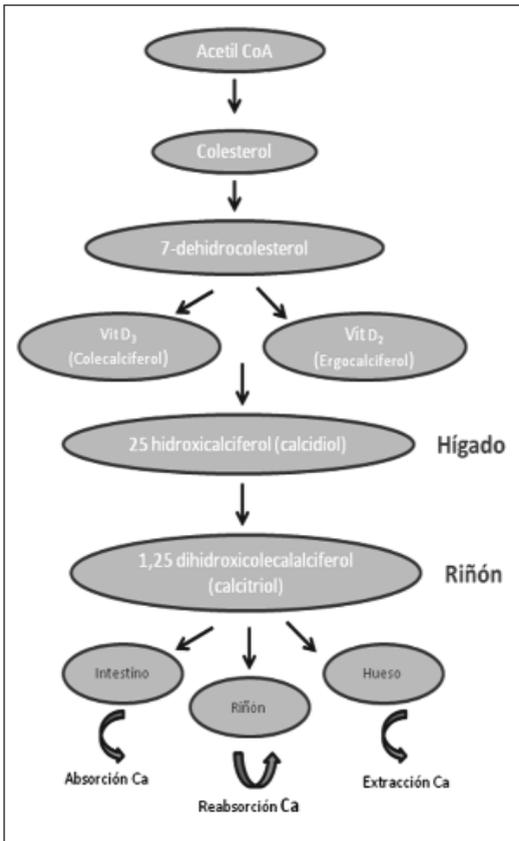
Un aumento en la exposición a la luz solar o a la ingestión de la vitamina D en la dieta, aumenta la concentración de 25(OH)D₃ circulante. El hígado es el órgano principal donde se realiza la síntesis de 25(OH)D₃, aunque también algunos lugares extra-hepáticos pueden efectuar esta hidroxilación. El paso más importante en el metabolismo de la vitamina D es la producción de 1,25(OH)₂D₃ por el riñón.

La absorción se realiza principalmente en el intestino delgado proximal y se ve influida por la secreción gástrica, pancreática y biliar. Así mismo, cualquier proceso que suponga una mala absorción intestinal de grasa puede alterar la absorción de la vitamina D. Existen otras situaciones como la insuficiencia hepática, fibrosis quística o enfermedad de Crohn, que también alteran la absorción de la vitamina (32).

En la biodisponibilidad de la vitamina D tienen un papel muy importante las enzimas específicas implicadas en su metabolismo. La forma activa de la vitamina D, 1,25(OH)₂D₃, es producida por

una hidroxilasa, 25-hidroxivitamina-D₃-1- α -hidroxilasa (1- α -OHasa). Esta enzima está estrechamente regulada por el fósforo y los niveles de PTH, de tal manera, que los niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃ son estables aunque se ingieran o sinteticen grandes cantidades de vitamina D (32).

Figura 3. Metabolismo de la Vitamina D.



Fuentes de Vitamina D

La fuente natural principal de Vitamina D es la síntesis cutánea a través de la exposición solar. Por otro lado, y en menor proporción a través de la dieta en alimentos de origen animal como el pescado graso, los huevos y la leche (34).

Suplementación con Vitamina D

Los requerimientos de vitamina D se estiman en 800-1000 UI. Pocas son las fuentes de vitamina D de la dieta, y la exposición solar, en la mayoría de las poblaciones no es suficiente para obtener niveles séricos de 25(OH)D₃ por encima de 30 ng/ml. Por este motivo, es interesante la suplementación o el enriquecimiento de alimentos con esta vitamina (22).

En España, como en muchos otros países, existe una insuficiencia de vitamina D. Esta situación no depende de la situación geográfica, pues niveles bajos de vitamina D pue-



den también encontrarse en zonas soleadas. La ingesta de vitamina D en nuestro país es muy inferior a las recomendaciones de la FAO y del Departamento de Salud Norteamericano. A nivel europeo, la ingesta de vitamina D es mucho más baja en los países del Sur. Los escandinavos, por el contrario, tienen niveles más adecuados debido a su alta ingesta de pescado azul y el enriquecimiento de alimentos en vitamina D está mucho más normalizado (22).

Para conseguir niveles adecuados de vitamina D sería necesario tomar el sol durante unos 20-30 minutos diarios acompañado de la ingesta de suplementos de vitamina D (si en la dieta no la incorporan), que en su mayoría van asociados al enriquecimiento de los productos con calcio (25). De esta manera se mejora la absorción del mineral, obteniendo niveles óptimos de calcio en sangre y consecuentemente, una correcta densidad ósea.

Algunos expertos recomiendan aumentar la exposición solar como medida para mantener unos niveles óptimos de vitamina D. Este hecho es cuestionado por otros autores, por ser la radiación ultravioleta posible culpable del desarrollo del cáncer de piel (32).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la Población Española, 2010. *Act Diet.* 2010; 14(4): 196-197.
 2. Shiels M, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 141-155.
 3. Rodríguez-Rodríguez E, Navia Lombán B, López Sobaler AM, Ortega Anta RM. Grupo de Investigación 920030. Review and future perspectives on recommended calcium intake. *Nutr Hosp.* 2010; 25(3): 366-74.
 4. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Looveren RV, Schrooten J, Baatsen P, *et al.* Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *Clin Invest.* 2012; 122(5): 1803-1815.
 5. Bronner F, Pansu D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J. Nutr.* 1999; 129: 9-12.
 6. Breitwieser GE. Minireview: The Intimate Link Between Calcium Sensing Receptor Trafficking and Signaling: Implications for Disorders of Calcium Homeostasis. *Mol Endocrinol.* 2012; 26(9): 1482-95.
 7. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 23-30.
 8. Christopher Nordin BE. Calcium absorption revisited. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 673-4.
 9. Kumari M, Khazai NB, Ziegler TR, Nanes MS, Abrams SA, Vin Tangpricha *et al.* Vitamin D-mediated calcium absorption in patients with clinically stable Crohn's disease: A pilot study. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54(8): 1085-1091.
 10. Lips P. Interaction between vitamin D and calcium. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012; 243: 60-4
 11. Bushinsky DA. Contribution of Intestine, Bone, Kidney, and Dialysis to Extracellular Fluid Calcium Content. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 12-22.
 12. Mahadevan S, Kumaravel V, Bharath R. Calcium and bone disorders in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(3): 358-63.
 13. Cancelo Hidalgo MJ. Osteoporosis en el embarazo y la lactancia. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2012; 2: 53-54.
 14. Ryszka F, Klimas R, Doli ska B, Lopata K. Influence of Prolactin and Calcium Gluconate Concentration on Permeation and Intestinal Absorption of Ca(II) Ions. *Protein and Peptide Letters.* 2012; 19: 804-807.
 15. Abrams SA. Setting Dietary Reference Intakes with the use of bioavailability data: Calcium. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1474-7.
 16. Valencia García FE, Román Morales MO, Cardona Sánchez DP. El calcio en el desarrollo de alimentos funcionales. *Revista lasallista de investigación.* 2011; 8: 1.
-

BIBLIOGRAFÍA

17. Mataix Vedú J. Tabla de composición de alimentos. 5ªed. Granada: Universidad de Granada; 2009
18. Salas-Salvadó J, Bonada i Sanjaume A, Trallero Casañas A, Saló i Sola ME, Burgos Pélaez R. Nutrición y dietética Clínica. 2ª Ed p.406-418
19. CESNID.TABLAS DE COMPOSICIÓN DE ALIMENTOS DEL CESNID. 2ª Ed. Barcelona: Mc Graw-Hill Interamericana de España, SL; 2003
20. Elizabeth F, Buzinaro RN, Alves de Almeida G, Mazeto MFS. Biodisponibilidade do Cálcio Dietético. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50/5: 852-861.
21. Mataix J. Dieta y biodisponibilidad del calcio alimentario. Rev Nutr Comunitaria 2000; 6(3): 109-110.
22. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2011 3; 4: 165-182.
23. Guéguen L, Pointillart A. The Bioavailability of Dietary Calcium. J Am Coll Nutr. 2000; 19(2): 119-136.
24. Theobald HE. Dietary calcium and health. British Nutrition Foundation. 2005; 30: 237-277.
25. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. Am J Clin Nutr. 1999; 70: 543-548.
26. Heaney RP, Rafferty K, Bierman J, *et al.* Not all calcium-fortified beverages are equal. Nutr Today. 2005; 40: 39-44.
27. Recker RR, Bammi A, Barger-Lux MJ, and Heaney RP. Calcium absorbability from milk products, an imitation milk, and calcium carbonate. Am J Clin Nutr. 1988; 47: 93-95.
28. Heaney RP, Recker RR, Weaver CM. Absorbability of calcium source: the limited role of solubility. Calcify Tissue Int 1990; 46(5): 300-4.
29. Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, Van den Heuvel EG *et al.* Effects of prebiotics on mineral metabolism. Am J Clin Nutr. 2001; 73(2): 459-464.
30. Van den Heuvel EG, Muys T, Van Dokkum W *et al.* Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. Am J Clin Nutr. 1999; 69(3): 544-8.
31. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. Br J Nutr. 2002; 87(2): 169-177.
32. William G, Tsiaras Martin A, Weinstoc K. Factors Influencing Vitamin D Status. Acta Derm Venerol. 2011; 91: 115-124.
33. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT, Tremolieres F, Gambacciani M, Lambrinouadaki I *et al.* EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. Maturitas. 2012; 71(1):83-8.

Nutrición y pescado:
una línea desde la escuela a la alta cocina

Mateos Jiménez, A.



Nutrición y pescado: una línea desde la escuela a la alta cocina

Mateos Jiménez, A.

Universidad de Castilla-La Mancha. Dpto. de Pedagogía. Facultad de Educación de Toledo.

Mateos Jiménez, Antonio

Doctor en Biología. Profesor Titular de Didáctica de las Ciencias Experimentales en la Facultad de Educación de Toledo de la Universidad de Castilla-La Mancha y Director del Departamento de Pedagogía desde el año 2000. Lleva más de 20 años trabajando y publicando en el ámbito de la enseñanza de las ciencias. En los últimos años se ha dedicado sobre todo a la educación alimentaria centrándose especialmente en la divulgación y la formación de los futuros maestros en una alimentación saludable. Dirige desde 2005 el Seminario Permanente de Gastronomía, Educación y Salud de la Universidad de Castilla-La Mancha desde el que ha organizado cursos de postgrado y numerosos cursos y talleres con la participación de importantes nutriólogos, médicos, cocineros, periodistas y demás representantes relacionados con la alimentación, la salud, la gastronomía y la despensa.

RESUMEN

El presente capítulo aborda el valor y la importancia del pescado dentro de la nutrición y especialmente en el ámbito escolar. Previamente se analizará de forma breve el papel del pescado y sus productos derivados dentro de la historia de la alimentación y cómo determinados avances en su cría y comercialización unidos a los más recientes descubrimientos sobre sus propiedades lo han convertido en un producto con el claro distintivo de saludable. Su progresiva presencia en la alimentación mundial, en sus diversas formas y elaboraciones, es un arma de doble filo que a la vez compromete más su captura. Nuestro anhelo por formar escolares que desde edades tempranas se inicien en su consumo puede ser el punto de partida para desembocar en una mayor profusión de menús monográficos de pescado, un hecho que en la alta cocina ya empieza a aparecer.

Correspondencia: Antonio Mateos Jiménez. Antonio.Mateos@uclm.es

INTRODUCCIÓN

La visión que tenemos de los alimentos ha variado notablemente a lo largo de la historia. En los últimos tres siglos ha habido alimentos muy valorados que actualmente lo son menos o apenas lo son y otros, por el contrario, que han ido pasando del desconocimiento a ser especialmente bien considerados. Si ya nos remontamos a etapas históricas muchos más anteriores la vinculación que algunas poblaciones tenían con determinados productos comestibles nos resultaría hoy al menos sorprendente como igualmente sorprendente nos parecería el uso culinario dado a alimentos que, en nuestros días, presentaríamos como indispensables en nuestras modernas despensas. El pescado podría ser un claro ejemplo que nos serviría para estos análisis.

Si pensamos en el pescado como un producto natural de aguas marinas o continentales, parece evidente que su datación como alimento debe estar asociada con el propio inicio de la alimentación humana en aquellas poblaciones nómadas o sedentarias que ocuparan hábitats próximos a zonas acuáticas. Hablamos pues del pescado como un recurso alimentario obtenido a partir de una actividad como es la pesca, más modesta, menos llamativa y más sacrificada que la caza y circunscrita a un número más reducido de poblaciones humanas que la utilizan en comparación con la *caza no marítima* (Fernández-Armesto, 2004) (1). Sin embargo, no es la dieta ictiófaga la primera documentada en nuestra especie sino la de otros productos marinos no siempre muy valorados, como son los caracoles y otros moluscos, con dataciones de hace más de 10.000 años a. de C. (Dalby, 1996) (2) y con tal profusión de yacimientos de conchas en casi todo el mundo que se ha llegado a pensar en la existencia de los primeros viveros o criaderos de ostras y caracoles ya en el Mesolítico (Clark, 1977) (3). Todo ello abundaría en la idea de que la fauna acuática invertebrada fue desde siempre una importante fuente alimentaria que se podría *recolectar*, anterior aún a la pesca, que obligaría a una tecnología más elaborada en un medio como el acuático (marino o no) más hostil y desconocido (Fernández-Armesto, 2004) (1).

La aparición de las técnicas de conservación del pescado (y de otros productos marinos y de aguas continentales) ha supuesto, sin duda, la clave fundamental para explicar la expansión en la producción del pescado y su industria más allá de las todavía existentes pequeñas pesquerías de autoabastecimiento si bien dos acontecimientos no concurrentes han marcado el cada vez mayor consumo de pescado entre la población mundial. Por una parte, la aparición y consolidación de la piscicultura como una técnica que ha revolucionado la cría y el acceso a los recursos pesqueros y de otros grupos marinos (Fernández-Armesto, 2004) (1) y por otra la divulgación de la investigación científica que ha encumbrado al pescado a la categoría de alimento saludable.

La piscicultura, muy probablemente iniciada en China un milenio a. C. (Liao, 1988) (4), ha cambiado radicalmente el concepto de disponibilidad del recurso pesquero, originando no solo grandes rendimientos productivos en determinadas especies según continentes (el salmón, *Salmo salar* en Noruega, la carpa *Ctenopharyngodon idella* y la gamba *Solenocera melanthero* en China, el pez gato, *Ictalurus punctatus* y el pez limón, *Seriola quinqueradiata* en Japón, etc.) sino sobre todo dando la posibilidad de elaborar una proteína animal barata orientada al creciente consumo humano además de convertirla en harina de pescado y así introducir en el mercado un producto más cotizado destinado a piensos y fertilizantes (Ruiter, 1995) (5).

Si aceptamos que la accesibilidad al pescado ha mejorado notablemente gracias a la expansión de granjas de cultivo también con ello ha disminuido la posibilidad de que gran parte de la población pueda conseguir fácilmente esas mismas especies salvajes. Ya sea por sobrepesca, por cambios en las condiciones naturales, por agotamiento de los caladeros, por contaminación ambiental o por la trasmisión de enfermedades lo cierto es que la progresiva reducción de determinadas especies salvajes de peces parece será un hecho próximo y ello traerá consigo la dificultad para mantener en nuestra memoria gustativa el conjunto de sabores (aromas) proporcionados,



por ejemplo, por un rodaballo salvaje (*Psetta maxima*), una gamba roja (*Aristeus antennatus*) o un atún rojo de almadraba (*Thunnus thynnus*). Estas y otras especies de peces e invertebrados marinos, que se cotizan especialmente por su alto valor gastronómico, quedarán en breve circunscritas a determinados restaurantes y establecimientos especializados donde, por su precio, solo podrán estar al alcance de un limitado grupo de población.

Pero no solo es el aumento demográfico lo que ha disparado la demanda de pescado sino, sobre todo en los países occidentales, los avances en el conocimiento y la divulgación de las propiedades beneficiosas del pescado. Si China y Japón siguen siendo los grandes colosos mundiales en capturas, exportación (China) e importación (Japón), es en Estados Unidos y especialmente en Europa donde el consumo ha crecido significativamente superando la media mundial de Kg. por persona y año (FAO, 2006) (6).

IMPORTANCIA NUTRICIONAL DEL PESCADO

Desde el consumo de ostras y caracoles en el Mesolítico pasando por el *garum* romano, el pescado y los productos marinos han estado presentes en la dieta humana bien aportando dosis básicas de proteínas animales o bien como complementos sápidos de ingredientes principales. Pero a diferencia de otros productos de las despensas, en las dietas occidentales el pescado siempre ha estado a la sombra de la carne compitiendo a menudo como alimento secundario frente a ella o sustituyéndola puntualmente ante exigencias culturales o religiosas. Sin embargo los estudios epidemiológicos en torno a la dieta de determinadas poblaciones y su esperanza de vida así como los centrados en las características de la carne y el pescado y sus respectivos efectos sobre la salud han ido decantando hacia este último buena parte de los objetivos saludables.

Las proteínas del pescado tienen un alto valor nutritivo (por encima de la caseína), son muy digeribles y poseen todos los aminoácidos esenciales (Nettleton, 1985) (7). Su índice de calidad nutritiva (INQ) se ajusta o supera el de otros muchos alimentos (Snook, 1984) (8) y se han referido efectos hipocolesterolémicos e hipolipidémicos cuando se suministran a ratas en crecimiento (Mamaeva y col., 1991) (9).

En cuanto a los lípidos, aquí reside la principal fuente de resultados que han ubicado al pescado a su actual posición prioritaria como *carne saludable*. Baste recordar alguno de los primeros trabajos centrados en la salud de los esquimales y los lípidos de su dieta (Dyerberg y Bang, 1979) (10) y cómo los medios de comunicación conjuntamente con otros agentes sociales (autoridades sanitarias, cocineros, empresas alimentarias, etc.) han conseguido en estos años divulgar muy eficazmente la conclusión científica de las bondades del pescado y sus grasas para la salud cardiovascular (Fletcher, 1989) (11). A día de hoy y después de numerosos trabajos (Van de Kamp y Wakes, 1992) (12) parece existir cierto acuerdo científico en que los miembros de la familia de ácidos grasos poliinsaturados n-3, más conocidos comúnmente como omega-3, en concreto el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA) podrían actuar (sobre todo el primero) de forma beneficiosa sobre el corazón, bien a través de compuestos derivados (prostaglandinas, etc.) o bien disminuyendo los peligrosos triglicéridos séricos. También se han referido importantes beneficios en relación con el cerebro y las funciones cerebrales asociados según los índices de ácidos grasos omega-3 y en concreto el DHA, especialmente en niños. Tal y como ocurre con otros importantes ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-6 (omega 6), como el ácido araquidónico, los omega-3 de cadena larga (DHA y EPA) están presentes en los lípidos de especies marinas aunque los de cadena corta tendrían una procedencia fundamentalmente vegetal. Entre los pescados con mayor índice en omega-3 destacan, como ya es sabido, los más grasos (azules) con dosis elevadas en la sardina, la anchoa, el arenque, la caballa, el salmón, el atún rojo, etc.



Si analizamos el pescado de acuicultura contiene más omega-3 y mucho más omega-6 que el de pesca tradicional si bien existen matices según el tipo de alimentación recibida y la crianza en cada caso (Ruiter,1999) (5). La revisión de la composición lipídica general de moluscos (bivalvos, gasterópodos y cefalópodos) y crustáceos indica un adecuado nivel (desde el punto de vista saludable) de sus ácidos grasos si bien en los crustáceos se advierten niveles de colesterol reseñables que no siempre justifican su eliminación de cara a las dietas pobres en grasa (Connor y Lin,1982) (13). Finalmente el pescado atesora importantes fuentes de vitaminas y elementos traza, destacando entre las vitaminas liposolubles la A y la D (fundamentales para el desarrollo infantil) y entre las solubles la vitamina B₆, la vitamina B₁₂ (sobre todo en moluscos), la niacina, la biotina y los folatos (Zdzislaw y Sikorski,1994) (14). Igualmente es reseñable la presencia de fósforo y otros oligoelementos (Ruiter,1999) (5).

Aspecto de notable interés para el consumo son los pescados, mariscos y moluscos en conservas. En general se puede concluir, para el caso del pescado enlatado, que mantiene todo su valor nutricional más aún si el aceite de cobertura es el de oliva virgen extra ya que añadiría una cantidad importante de ácido oleico a la propia elaboración (Varela y col., 2004) (15).

ALGUNOS INTERROGANTES SOBRE EL CONSUMO Y NO CONSUMO DE PESCADO

No parece necesario justificar que los patrones culturales (y por tanto la gastronomía y los hábitos culinarios y dietéticos) son diferentes en Oriente y Occidente. El consumo de pescado en Asia, por ejemplo, se rige por unos criterios culturales y de tradición que, en muchos casos, chocan con nuestra mentalidad occidental. Y al revés. El simple hecho de comprobar la preparación de los platos en numerosos países asiáticos (con frecuencia a partir de pescado crudo), la irrupción en la mesa de todos los platos a la vez, los ingredientes acompañantes y hasta la forma de comerlos nos informa sobre otra manera de relacionarse el consumidor asiático con el pescado. Sin embargo, en la mayoría de nuestros países occidentales, la importancia cada vez mayor del consumo de especies marinas y acuáticas no deja de ser un fenómeno reciente. Seguimos viviendo en una sociedad, la occidental, donde la carne prevalece sobre el pescado o donde el pescado no llega a ser el alimento principal. Puede comprobarse incluso en países cuyas flotas pesqueras realizan un elevadísimo número de capturas a nivel mundial (Perú y Chile, por ejemplo) y luego descienden bruscamente como consumidores.

En España, si atendemos a los datos que publica el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente referidos al Consumo Alimentario en 2011 (16), el gasto en carne por familia supera aproximadamente en el doble al de pescado. Sin embargo, nuestro consumo de pescado por persona es superior al europeo y al mundial (FAO, 2006) (6). Aún así, estas cifras españolas encierran una distribución heterogénea por Comunidades, provincias y en función también del perfil familiar y socioeconómico. En general, individuos con nivel socioeconómico medio y alto y sin hijos son los que consumen más pescado y en Comunidades del norte peninsular (FROM, 2009) (17). No obstante, no está claro exactamente cuáles son las variables que influyen a la hora de incluir o no al pescado en la cesta de la compra y en qué orden intervienen. No nos cabe duda que el factor económico es una de ellas y seguramente muy importante pero lo que puede estar por dilucidar es, por ejemplo, cómo en cada persona o unidad familiar se activan los conceptos *caro - menos caro - barato* según el tipo de pescado a escoger (especie), su presentación (fresco, congelado o enlatado), su calidad o sabor (salvaje o de acuicultura), etc. Como falta saber igualmente cómo se interrelacionan estas variables cuando la opción *pescado* entra en competencia con la opción *carne* u otros productos (legumbres, pasta, etc.). Algunos datos si parecen mostrar que en poblaciones de edad avanzada que presentan un grave déficit de salud cardiovascular pudiera dominar una *idea terapéutica* (más que preventiva) del pescado ya que su ingesta se ajustaría a la adecuada frente a la excesiva de carne roja (Sotos y col., 2011) (18).



Podríamos adentrarnos, pues, en un territorio apasionante (y por explorar en muchos casos) donde existirían diversas preguntas por contestar del tipo:

- ¿Priman más los criterios económicos o de salud a la hora de escoger los alimentos a comprar y consumir?
- ¿Vemos al pescado como un sustituto progresivo de la carne o como un complemento de ella, una especie de hermano menor?
- ¿Tomamos pescado como si de un *medicamento natural* o *producto preventivo* se tratara?
- ¿Aceptamos especies foráneas de pescado solo por el precio?
- ¿Qué lugar ocupa el paladar frente a lo económico y lo saludable?

Precio del pescado, concepto personal de *caro* y *barato*, variedad de especies a consumir, tiempo disponible para comprar y cocinar, educación del paladar, idea de salud, estilo de vida, etc. Estas y otras premisas pudieran intervenir a la hora de tomar decisiones sobre qué comprar y qué comer. Si a eso le sumamos la posible persistencia todavía de falsas creencias sobre el pescado el resultado podría ser que manejamos (o nos manejan) un conjunto de concepciones que nos impedirían avanzar hacia unas decisiones más acertadas a la hora de una mejor educación alimentaria.

En ocasiones el consumidor medio parece encontrarse un poco desorientado cuando tiene que escoger su compra y un tipo u otro de pescado. Si bien los mercados en general se encuentran cada vez más abastecidos lo cierto es que el número de especies de pescado fresco no suele ser tan amplio como se piensa. Groot (1999) (19) menciona 12 grandes grupos de pescados habitualmente comestibles, desde los peces cartilagosos (tiburones y rayas) hasta los rapes o lófididos, con un promedio de unas 7 a 10 especies por grupo; en total entre unas 80 o 120 especies aproximadamente. Cualquiera que piense en las habituales pescaderías de barrio o en las de las grandes superficies de nuestro país podrá encontrar algún escualo como el cazón (*Galeorhinus galeus*) y según la temporada no más allá de sardinas (*Sardina pilchardus*), boquerones (*Engraulis encrasicolus*), salmones (*Salmo salar*), truchas (*Salmo trutta*), bacaladillas (*Micromesistius poutassou*), pescadillas y merluzas (Gén. *Merluccius*), lubinas (*Dicentrarchus labrax*) doradas (*Sparus aurata*), bonitos (*Thunnus albacares*), caballas (*Scomber sp.*), pez espada (*Xiphias gladius*), atunes (Gén. *Thunnus*), rapes (*Lophius piscatorius*), congrios (Género *Conger*) y 3 o 4 especies de peces planos como el rodaballo (*Psetta maxima*), la solla (*Pleuronectus platessa*), el lenguado (*Solea solea*) y el gallo (*Lepidorhombus boschii*), siendo muchas de ellas ya de acuicultura. Súmese a ello la presencia de un reducido grupo de especies foráneas de coste más barato integrado fundamentalmente por percas (*Lates niloticus*), pangas (*Pangasius hypophthalmus*) y fletanes (*Reinhardtius hippoglossoides*). En resumen, un muestrario de entre 15 a 20 especies si tenemos en cuenta la estacionalidad. Si reducimos más aún esa cifra debido a las concepciones, prejuicios o los gustos de cada comprador/consumidor (sabor, espinas, tipos de preparación, fritura, olor, rechazo a lo no conocido, etc.) nos quedamos con un número relativamente escaso de opciones donde elegir, lo cual es otro elemento más que podría contribuir a retraer el consumo. Como es evidente, este abanico de especies acuáticas se amplía un poco más si añadimos las versiones de congelados y los mariscos y moluscos y es ya algo más diverso en aquellos mercados centrales de ciudades importantes o con puertos pesqueros (Fig. 1).

Finalmente una variable que merece toda la consideración a la hora de analizar los comportamientos asociados al posible consumo de pescado es la seguridad alimentaria, aspecto en el que el consumidor medio es especialmente sensible. Cualquier noticia sobre enfermedades o toxicidades ligadas al pescado fácilmente se magnifican y pueden traducirse en celos y reducción drástica del consumo tanto de la especie o especies hipotéticamente causantes como de



Figura 1. Mercado en Madeira (Portugal).



Cortesía de Carlos Maribona.

otras ajenas al hecho. Tal situación puede comprometer en poco tiempo el esfuerzo de años por conquistar mercado y hace mucho más costosa la recuperación de la confianza ante esa especie en concreto o en el pescado como producto en general. Una vez más podemos comprobar que la carne parece tener de cara al consumidor una imagen más sólida que el pescado también en este terreno. En esta moda reciente de comer productos crudos que afecta tanto a las carnes rojas (carpaccio, steak tartare, etc.) como al pescado (sashimi, ceviche, etc.) parece que han calado más, en general, en la población, los mensajes de prevención en torno a la *Anisakis* y otras infecciones del pescado y es más desconocida la toxicidad asociada a la ingesta de carnes crudas o poco hechas. No obstante la FAO, en sus informes sobre *El Estado mundial de la pesca y la acuicultura*, señala la presencia, en casos muy concretos y en determinadas especies, de tóxicos como el metilmercurio y las dioxinas si bien recoge una amplia estrategia de actuación de cara al consumidor para saber elegir y dis-

frutar del pescado y minimizar el riesgo (FAO, 2010) (20). Del mismo modo en su informe de 2012 también realiza un análisis de la inocuidad alimentaria en torno a las posibles infecciones bacterianas y de otro tipo en pescados y demás productos marinos (FAO, 2012) (21).

EL CONSUMO DE PESCADO EN LOS NIÑOS: UN RETO PERMANENTE

Hemos recordado en algunas de las páginas anteriores la indudable ventaja del consumo de pescado para la población y especialmente para las edades escolares. Igualmente hemos planteado diversas reflexiones que creemos básicas sobre los factores que pueden predisponer al consumo o no consumo de pescado. Ahora una cuestión capital en la que hay acuerdo es que se debe apostar por su consumo desde la niñez en la idea de que ello redundará en la etapa adulta.

La tarea no consiste únicamente en saber cómo fomentar un mayor consumo de pescado, siendo ésta la pieza clave. Dado que ello podría considerarse un objetivo importante de educación nutricional, deberíamos atender previamente a lo que los trabajos en el terreno educativo nos recuerdan cuando lo que queremos es intervenir sobre los hábitos de la población. En primer lugar, nos interesará saber cuáles son las características de la población y sobre todo cuál es su sistema de creencias, visiones, actitudes, concepciones, etc. sobre el problema o concepto ya que pudiera ser que todo ese entramado de ideas o teorías personales interfiriera en sus decisiones.

En la literatura se acepta que los individuos construyen desde pequeños concepciones personales sobre los fenómenos que les rodean. Más que ideas sueltas o alternativas parecen ser auténticas teorías implícitas (Pozo y col., 1991) (22) que en algunos casos evidencian la existencia de algún obstáculo epistemológico subyacente que impide avanzar en el conocimiento y que tendremos que intentar fisurar (Astolfi, 1994) (23). El diseño de actividades perfectamente orientadas a producir esta fisura del obstáculo sería una de las estrategias más adecuadas para que los individuos mejoraran sus conocimientos. Esto, que se ha descrito especialmente para la educación científica y se plantea sobre todo para la adquisición de conceptos, no está claro que tenga su continuo en lo referente a los hábitos y actitudes. Se podría establecer, no obstante, una línea por la cual cuando un individuo supera sus ideas erróneas, prejuicios, temores, etc. o



inicia la fisura de su obstáculo epistemológico (de haberlo) cambia su relación con el concepto, construye uno más ajustado y eso le permite avanzar hacia nuevos comportamientos o hábitos. En tal sentido, la investigación sobre las ideas, creencias, emociones, concepciones y demás sesgos que tienen los niños sobre el pescado ya sea por sí solo o en comparación con la carne, por ejemplo, nos daría pistas para encontrar explicaciones a su posible rechazo y permitiría, en último término, diseñar mejores actividades y más específicas para combatirlo.

Por todo lo dicho anteriormente es importante conocer no solo los hábitos de consumo de los escolares en torno al pescado, sus gustos y preferencias sino sobre todo qué les mueve para decidir eso y qué puede haber debajo de esas ideas. Parecen faltar, por tanto, trabajos que detecten lo que subyace a esas decisiones. En pocas palabras, cuando un niño de una edad determinada dice que *el pescado no le gusta* hay que averiguar qué significa eso exactamente, qué elementos en concreto le disgustan y por qué.

Algunas encuestas sobre el consumo de pescado en los comedores escolares revelan que la cifra de ingesta semanal se aproxima cada vez más a las 2 veces (FROM, 2009a) (24), cantidad algo menor que las recomendaciones oficiales de consumo (Martínez, 2012) (25). Igualmente indican que hay una mayor sensibilidad tanto de los escolares como de los responsables de los comedores sobre su importancia en la dieta si bien sigue predominando la ingesta de carne.

Estos datos son compatibles con los que vamos obteniendo desde hace años dentro de los pequeños trabajos de investigación y el diseño de unidades didácticas sobre la alimentación saludable y el pescado que tutelamos a futuros maestros de Educación Infantil y Educación Primaria en el marco de asignaturas de didáctica científica en la Facultad de Educación de Toledo (antigua E.U. de Magisterio) y que provienen básicamente de la aplicación de un cuestionario a escolares (y padres) en distintos Colegios Públicos de Toledo y su provincia (Mateos, 1996) (26). Así también lo siguen ratificando los datos recién obtenidos al encuestar a 35 escolares de 3º y 4º de Primaria (8-10 años) en 2 colegios de Escalonilla y Carpio de Tajo en la provincia de Toledo (en adelante TPEC) (Fig. 2).

Figura 2. Frecuencias de consumo de pescado a la semana.



Autora Raquel Rico.

Desconocemos con exactitud cuáles son las objeciones reales que manifiestan los niños para no comer más pescado y sobre todo el armazón cognitivo que se estructura bajo ellas. Tampoco hay suficientes trabajos que se ocupen sobre si estas ideas (o miedos, prejuicios, etc.) son las mismas que refieren sus padres y por qué motivos están condicionadas en ambas poblaciones (vivencia personal, publicidad, entorno, etc.). En todo caso, a la vista de la experiencia y las respuestas emitidas por los escolares en estos años podríamos agrupar las objeciones en 5 grandes apartados: aspecto del pescado, preparación, sabor y olor, textura y estructura interna.

El aspecto del pescado a los ojos del niño

El aspecto del pescado puede ser un factor de disuasión en la mente de buen número de niños. No conviene olvidar, como ya hemos señalado, que estamos en una sociedad (la occidental) más

carnívora que herbívora y más carnívora que ictiófaga y que casi todo lo que compita con la carne debe pasar una *comparación previa* con ella. El escolar es un consumidor más y hay que tratarle como tal, incluso con más mismo si cabe, debido a que todo lo que consigamos de positivo en él será una apuesta de futuro. Es por ello que debemos escoger cuidadosamente qué tipo de pescado ofreceremos en cada comida, la pieza en concreto y la preparación o elaboración. Las presentaciones en cortos filetes desespinados, las formas redondeadas o las que copian figuras (palitos, estrellas, etc.) podrán tener más éxito. Hacer atractivo el plato de pescado implica también presentarle sin elementos externos que destaquen negativamente a la vista (espinas, partes de aletas, huevas, cola, etc.). Dependiendo de la especie de pescado algunas de ellas podrán adaptarse mejor a estas premisas que otras. Igualmente no parece que sea un reclamo culinario muy favorable (al menos hasta cierta edad) contemplar la pieza entera del pescado cocinada. Por ello deberíamos evitar (no tanto ocurre en el colegio como en casa) mostrar la bandeja del horno con la lubina entera o el rodaballo. Quizás mejor sería extraer los filetes o las piezas previamente. De ahí que puedan ser poco llamativos a los ojos del niño unos boquerones rebozados y fritos porque en ellos nos comemos *todo el animal*. Pensemos que los niños no suelen ver en el plato de carne más que la porción, nunca el animal entero, lo cual, además de predisponerles positivamente, les evita una tensión innecesaria.

Hay sin duda otros elementos que también pueden influir en la apetencia hacia el plato como es la decoración del mismo, los acompañantes, las salsas e incluso qué primer plato hay antes del pescado. En el trabajo del FROM (2009a) (24) se menciona que hay más consumo de pescado como segundo plato cuando los primeros no son saciantes y que las salsas del tipo mahonesa y ketchup disminuyen en su predominio. Por ello si queremos incentivar el pescado como segundo plato, además de observar algunas de las posibilidades que hemos apuntado, podría ser de utilidad ofrecer primeros más ligeros y que el pescado tenga como principal guarnición salsas bien integradas que puedan resultar aromáticamente atractivas. Nos interesa que coman pescado pero puede que sea excesivo al principio plantearnos dos objetivos de salud a la vez. Por eso deberemos pensar la conveniencia o no de completar el plato con ensalada o lechuga/tomate. Salvo el toque divertido de los tomates cherry o de otras variedades pequeñas de colores, acompañantes como las patatas, los ñoquis o similares puede que faciliten la labor.

El pescado que emula a la carne

Valga este pequeño subapartado para recordar como máxima que todo aquello que nos emule a la carne será más fácil de introducir al principio en la dieta. Si queremos acercar el pescado a los niños podremos hacerlo por varios caminos. Uno de ellos es apostando por el propio pescado en sus distintas presentaciones más o menos atractivas. Otro es elaborar preparaciones vistosas que empleen formas que recuerden a platos muy valorados por ellos y que tengan nombres llamativos (piruleta, minipizza, etc.). Un amplio ejemplo de ello se puede encontrar en las interesantes recetas de pescado para niños que ha publicado el FROM (2009 b) (27) elaboradas por distintos cocineros importantes. Otra forma de aproximación, sin duda, es aliarse con su competidor natural: la carne. No solo ya en el nombre (ej.: minialbóndigas, solomillitos, etc.) sino en el aspecto, la presentación y el olor inicial. Es en esta línea donde podemos jugar a salsear levemente con aromáticos fondos de carne las preparaciones del pescado para dar, aunque sea las primeras veces, esa sensación de palatabilidad que puede facilitar un primer acercamiento apetecible al plato a través del olor. Las hamburguesas de pescado (habitualmente de atún, o mezcla de merluza y salmón, etc.) son otro intento de emular a la carne si bien no parece terminen de cuajar en el mercado. Pero también, con el mismo afán de atraer adeptos, alguno de los grandes cocineros del pescado lo han planteado en su menú en forma de *trampa para el ojo* (trampantojo) (Fig. 3). En resumen, que puede que algunas de las respuestas habituales entre los



escolares del tipo: *No me gusta el pescado* (TPEC) (Fig. 4) en el fondo quieren significar en su vocabulario real: *No me gusta lo que estoy viendo en el plato* o *No me gusta la preparación que está en el plato*.

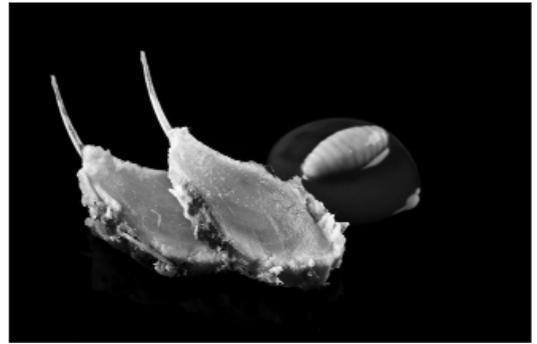
La preparación del pescado: otra forma de seducir

El pescado puede que transmita una sensación de escasa consistencia tanto visual como en la boca. Es por ello que al escolar, sobre todo ya en determinadas edades, parece llamarle la atención consistencias más enteras o compactas. Descartado cualquier crudo o incluso ahumado, las preparaciones en fritura rebozadas seguidas de los guisos y estofados se citan como las más consumidas en los comedores escolares (FROM, 2009 a) (24). La presentación a la plancha le sigue a continuación. Pero si pensamos qué pescados son susceptibles de tener un buen tratamiento en plancha y seguir siendo atractivos a los ojos de los escolares veremos que no son tantos. El atún, el bonito y el emperador serían tres de los más aptos, adoptando por acción del calor del metal una estructura que, una vez más, recordaría a la carne roja. Otros pescados menos consistentes (filetes de lubina, merluza, etc.) serían susceptibles de ser *animados* con salsas o acompañantes como hemos indicado. Y en otros casos (salmón, trucha, etc.) la presentación cortándolo en forma de dados, etc. puede hacerlo más innovador.

Huele y sabe a pescado

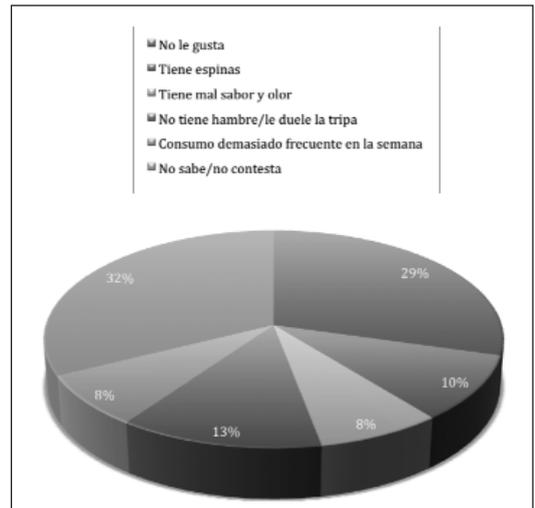
Es una cita recurrente asociar el pescado al mal olor. El proceso de descomposición bacteriana es más rápido en pescados que en carnes (Ruiter, 1999) (5) y puede ser que nuevamente la comparación mental sencilla que realice el escolar con la carne no le atribuya a ésta olor desagradable en crudo y además sea agradable cuando la carne está recién cocinada. Y puede que, por el contrario, el pescado levante cierto olor o tufo, entendiéndolo por ello, como recuerda Ruiter (1999) (5), cualquier olor o flavor que se salga de los habituales. Y en la sensibilidad del olfato infantil esta categoría de alimento (pescado crudo/pescado cocinado) puede que constituya un olor no habitual, acentuado. Durante los años que dure en el escolar esta percepción olfativa exagerada hacia el pescado nuestra tarea puede consistir en disipar tal sensación empleando (con prudencia) las excepciones: introduciendo en aquellas especies menos odoríferas salsas atractivas para ellos o incluyendo fragmentos de pescado en platos de pasta más típicos de carne y en donde el pescado puede quedar enmascarado en el conjunto de la preparación (la saña con pescado, macarrones al horno con trozos de pescado, etc.). Por el mismo motivo, el sabor del pescado podría diferir en mucho de los patrones de sabor habitualmente aceptados

Figura 3. Chuletas de pescado (pez: Lisa).



Cortesía de Ángel León.

Figura 4. Causas para no comer pescado.



Autora Raquel Rico.

por los niños, con la excepción de aquellos con más aspecto de carne (atún, bonito, etc.). Tampoco hay suficientes estudios de campo que hayan analizado qué razones esgrimen los escolares para adjudicar una menor palatabilidad al pescado frente a la carne. Puede que el tipo de lípidos pudiera tener algo que ver. No obstante, no es posible explicarlo fácilmente ya que encontramos ejemplos de poblaciones como la inglesa que suelen mantener patrones elevados en el consumo de carne roja y a la vez rechazan el pescado azul por entenderlo excesivamente graso (Marshall y Currall, 1992) (28). Para trabajar los aspectos de olor/ sabor los talleres de los sentidos en torno al pescado son una buena estrategia para intentar corregir esta idea algo extendida. Parece que la relativizan sobre todo en las catas a ciegas (FROM, 2009a) (24).

Textura: lo blando no me gusta

Otras de las posibles recriminaciones que ponen los escolares al consumo de pescado podría ser su textura. Como ya se ha descrito (Mateos, 2012) (29) cualquier alimento blando o excesivamente meloso no es candidato a estar entre los elegidos por los escolares. La consistencia músculo-fibrosa del pescado, en general, se traduce en texturas muy lábiles. Si queremos aumentar su consistencia cocinando en exceso la pieza podremos conseguir texturas excesivamente hechas que resulten ya secas para los niños y poco atractivas incluso para los adultos (piénsese en un atún hecho en exceso o un lenguado muy pasado de punto). Una vez más no es fácil contrarrestar este posible inconveniente salvo eligiendo correctamente qué especies emplearemos para las distintas edades. En esta categoría de *blando* se incluiría tanto a los moluscos como a algunos crustáceos cuya consistencia en boca podría no serles atractiva.

Estructura interna: sin espinas

El miedo a las espinas es una de las respuestas que más aflora en los niños y sus progenitores (Mateos, 1996) (26). Entre la oferta habitual de pescados podemos encontrar especies que las tienen con distinta accesibilidad, tamaño y consistencia. Las de los lomos de salmón son grandes y fáciles de quitar con unas pinzas. Más estrechas, puntiagudas y semiocultas son las de la merluza. Más cortas y laboriosas las de la caballa. Más todavía las del salmonete y especialmente complicadas las del congrio. Mención aparte son las de los peces planos, las únicas que podemos quitar en bloque. Desde el punto de vista de la gastronomía y más aún de la alta cocina, las espinas son un fallo si aparecen en la pieza o lomo salvo en el caso de los rodaballos, gallos y demás especies planas que son eliminadas frente al comensal o se dejan para apreciar la melosidad de su carne asociada. Quitar las espinas del pescado constituye un ejercicio de habilidad motora fina. Y eso justamente podría ser aprovechado en el campo escolar. Se puede hacer compatible el seleccionar para nuestras casas y comedores aquellas especies o piezas en las que nos aseguremos la desaparición total de espinas con el ir progresivamente ensayando con los niños en casa y también en el aula actividades orientadas a la extracción de las espinas. En salmones y truchas, por ejemplo, mediante pinzas de depilar, de laboratorio, etc. y con tenedores para hacer lo mismo con gallos, lenguados y demás peces planos. Ello permitiría, además de desarrollar la propia psicomotricidad manual fina, iniciar un contacto diferente con las espinas, no cimentado en el miedo o el temor. Esto podría ampliarse a otras especies algo más complicadas haciendo de la limpieza de los lomos de pescado una actividad esporádica del aula como parte de las actividades relacionadas con la alimentación saludable.

EN BUSCA DE UN OBSTÁCULO EN TORNO AL PESCADO...

No sabemos con seguridad, a falta de trabajos específicos sobre qué tipos de creencias y emociones se generan, si existe un conjunto de ideas previas sobre el pescado que actúen a modo



de teoría implícita o personal. Y tampoco si ello se traduce en una especie de obstáculo epistemológico que impida una mayor y mejor aproximación hacia el pescado, esto es, si subyace una suerte de construcción mental que hiciera del pescado, para muchos niños: *algo que huele mal, no me gusta mucho porque es blando y además es peligroso porque tiene espinas*. Cada una de estas ideas juntas y otras posibles que se sumaran podrían trabajarse como objetivos de la acción educativa. Tampoco sabemos realmente si algunas de estas ideas o la posible teoría que formaran se mantiene más o menos matizada en la mente de muchos adultos. Lo cierto es que nuestra relación con el pescado es diferente que con la carne y que aquel siempre suele estar sujeto a más prejuicios y parece ser más *vigilado* por el consumidor medio (léase frescura, precio, procedencia, etc.). En una palabra, como si se desconfiara más del pescado que de la carne o se fuera más exigente a la hora de comprarlo.

MÁS ALLÁ DE ESTAS IDEAS: ESTRATEGIAS PARA FOMENTAR EL CONSUMO DE PESCADO EN LOS NIÑOS

Parece indiscutible que cuanto antes se produzca el contacto con el pescado más tiempo fidelizaremos al individuo en este hábito alimentario saludable. Sin embargo, esta premisa de conseguir consumidores jóvenes casi a toda costa puede ser contraproducente y volverse en contra del propio objetivo. Habría que considerar que todos los retos que suponen cambios de actitudes o de hábitos requieren tiempo; se consiguen a largo plazo. Son objetivos educativos. Baste también recordar en nuestra propia historia personal cómo vamos pasando por etapas en nuestros gustos culinarios y gastronómicos. Habitualmente alcanzamos esa capacidad para comer determinados alimentos o anteponer lo saludable a lo apetecible en momentos concretos de nuestra vida o a edades, por lo general, ya adultas. Forzar a comer pescado o introducirlo solo como elemento saludable, por encima del gusto del niño, no siempre dará resultado. Vincular la ingesta de pescado con el juego o con los sabores nuevos puede ser una línea de actuación más favorable.

Las principales estrategias que se pueden proponer pasan por contrarrestar cada una de las creencias e ideas de los escolares sobre 2 planteamientos básicos:

- Comer pescado implica conocer previamente los pescados que me como, sus características generales, su procedencia y si es posible sus relaciones dentro del ecosistema. Para ello las visitas a pescaderías, lonjas, etc. son interesantes así como las actividades de aula donde se de a conocer la forma de nuestros principales pescados, su ciclo, etc. (Fig. 5).
- Comer pescado es algo que puede ser divertido si su aspecto, olor, etc. no genera un *bloqueo* en el escolar.

Para aunar esfuerzos, Centro, comedor escolar y padres (además de la Administración sanitaria, etc.) deberían coincidir en una estrategia común donde el pescado fuera núcleo central de diversas actividades que dependiendo de las edades podrían ser:

En el comedor escolar y en casa:

- Presentar el pescado con lomos limpios, aspecto agradable, acompañado de guarniciones atractivas para los niños e incluso con salsas o fondos de carne.
- Servir el pescado después de un primer plato más ligero.
- Introducir formas de preparación del pescado que recuerden a algunos platos de carne y con nombres llamativos para los escolares.
- Propiciar platos típicamente de carne (lasaña, macarrones, etc.) donde puedan tener cabida fragmentos de pescado.

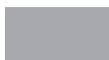


Figura 5. Juegos en torno al pescado.



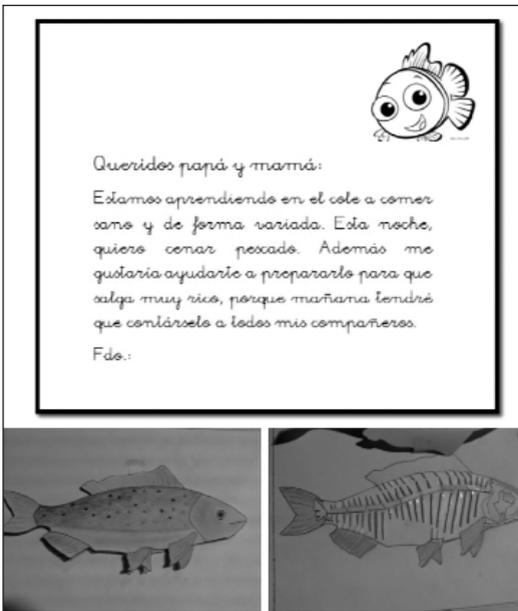
Autoras: María Blázquez del Mazo, Lara de Bodas, Bouchra Lamri, Agathe Hegoburu, María Muñoz.

- Llegada una determinada edad hacer ejercicios sencillos para aumentar la destreza de la lengua para detectar cuerpos extraños en la boca (como una forma de prepararse para poder detectar y eliminar espinas). Ejemplo: comer miga de pan que encierre una bolita de pimienta, etc.
- Ilustrar el comedor escolar con pósters o carteles elaborados por los niños sobre el pescado (o facilitados por organismos oficiales, ej. FROM).

En el aula de Primaria (incluso en Infantil):

- Diseñar unidades didácticas centradas en la alimentación saludable y con el pescado como protagonista (Fig. 5).
- Proponer actuaciones tendentes a reducir el miedo o temor a las espinas, bien en forma de actividades manuales de simulación donde se trabajen palillos o similares (Fig. 6) o bien diseñando cuentos sobre el pescado y las espinas, juegos específicos, etc.
- Realizar catas a ciegas, catas comentadas, etc. donde el escolar se afiance en la idea del pescado como algo rico, divertido y saludable.

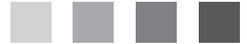
Figura 6. Actividad que simula quitar espinas.



Autoras: María Blázquez del Mazo, Lara de Bodas, Bouchra Lamri, Agathe Hegoburu, María Muñoz.

EDUCAR EN TORNO AL PESCADO A TRAVÉS DE LA GASTRONOMÍA

La gastronomía proporciona recursos para facilitar la relación con los platos de pescado a través del placer sensorial quedando más en segundo lugar su función saludable. Es por ello que la presencia de pescado en los restaurantes y, en concreto en sus cartas y menús, es también un indicativo o termómetro de la demanda de este producto. Como lo es más todavía qué pescados se piden y cómo vuelven a cocina tras salir el plato a la sala. En general, a excepción de los restaurantes muy especializados (marisquerías, etc.), el pescado parece que ocupa menor protagonismo en las comandas de nuestros restaurantes que la carne. Determinados establecimientos en el norte peninsular o en otras zonas costeras ofrecen pescados de gran calidad en diferentes tratamientos (parrillas, horno, crudos, etc.) si bien son aparentemente más minoritarios si



observamos en conjunto nuestra oferta gastronómica. En el caso concreto de los restaurantes de alta cocina y más aún si nos fijamos en los que tienen galardones o reconocimientos en forma de *estrellas de la Guía Michelin* o de otro tipo, no suelen abundar los que, en un menú degustación largo (de siete a once platos) llegan a presentar elaboraciones de pescado (o con pescado) en la mitad o más de todo el degustación. Finalmente hay restaurantes de muy buen nivel gastronómico donde podemos comer menús casi monográficos de pescado pero donde el producto central es un único pescado o especie en concreto en sus diferentes preparaciones (atún rojo, etc.). Además, en todos ellos sigue existiendo oferta de carne. Por amplia que sea la propuesta gastronómica no encontraremos restaurantes que ofrezcan en sus cartas ejemplares de la mayor parte de los taxones marinos comestibles de la zona (moluscos, crustáceos, equinodermos, peces cartilagosos, etc.).

UN OBJETIVO ALCANZADO: UN MENÚ EXCLUSIVO DE PESCADO. UN PRIMER EJEMPLO EN LA ALTA COCINA

Dentro de la necesaria educación en torno al pescado, un objetivo a plantear, sin duda, es que se prodiguen más los restaurantes con una carta en la que abunde cada vez más el pescado (o domine frente a la carne) y donde el cliente pueda elegir entre diversas especies acuáticas. Este hecho, por tradición culinaria, puede encontrarse más fácilmente en parte de la cocina oriental pero es muy raro en la cocina occidental. Si analizáramos las cartas y menús de todos los restaurantes de alta cocina del mundo siempre encontraríamos que mantienen uno o más platos de carne. Sin embargo un primer contraejemplo máximo de todo ello lo hallamos en España, en el restaurante del chef Ángel León (una estrella *Michelin*) en el Puerto de Santa María, Cádiz (Fig. 7).

Colaborador habitual con varias Universidades y del FROM a partir de sus talleres para niños, este cocinero gaditano lleva años apostando por el consumo de pescado y por recuperar y sacar del anonimato a especies marinas humildes de la Bahía de Cádiz y otros entornos. Muchas de estas especies son conocidas por pescadores y por

gente del mar pero totalmente desconocidas por el público en general. Así lo ha hecho introduciendo para la alta cocina especies de peces como la lisa de estero o albur (*Liza ramata*), de carne succulenta en grasa, el pez tambor o trompeta (*Balistes capriscus*) o el tomaso o negrita (Género *Scymnorhinus*), escualo desaprovechado en cocina con el que realiza una especie de surimi perfectamente identificable para el consumidor (Fig. 8). Desde hace poco más de un año, éste chef ha eliminado definitivamente los platos de carne de su menú y ofrece algo casi insólito en la alta cocina mundial: dos menús degustación divididos en varios apartados (tapas y hasta tres lances, como denomina en un claro argot marinero) donde, el más extenso de ambos, presenta más de quince platos todos ellos con especies e ingredientes marinos. La singularidad de este planteamiento no solo reside en este hecho, ya de por sí excepcional, sino en que a lo largo de sus platos desfilan más de 20 especies diferentes de animales, representantes prácticamente de todos los taxones de la fauna marina comestible en nuestro país. Desde el propio plancton marino a las algas pasando por 2 especies de gasterópodos marinos, 2 de bivalvos, una de cefalópodos,

Figura 7. El cocinero Ángel León.

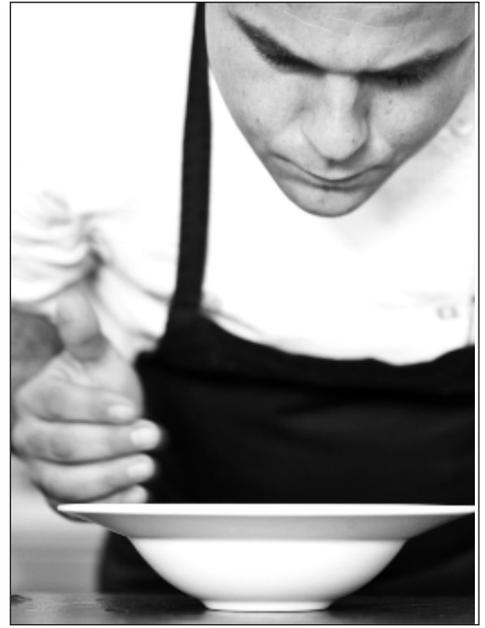


Figura 8. Surimi hecho con pez tomaso.

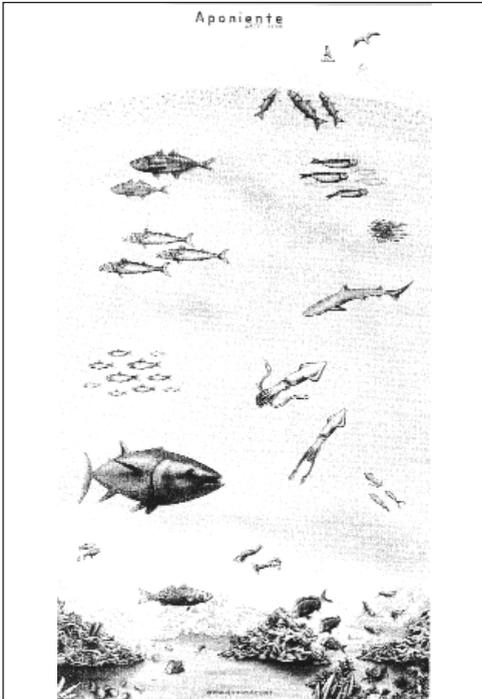


Cortesía de Ángel León.

5 especies de crustáceos (casi todos decápodos) y una de equinodermos. A ello se le suman 2 especies de condriictios y 8 (y a veces 10) de peces óseos. En resumen: desde el plancton hasta el atún rojo de almadraba.

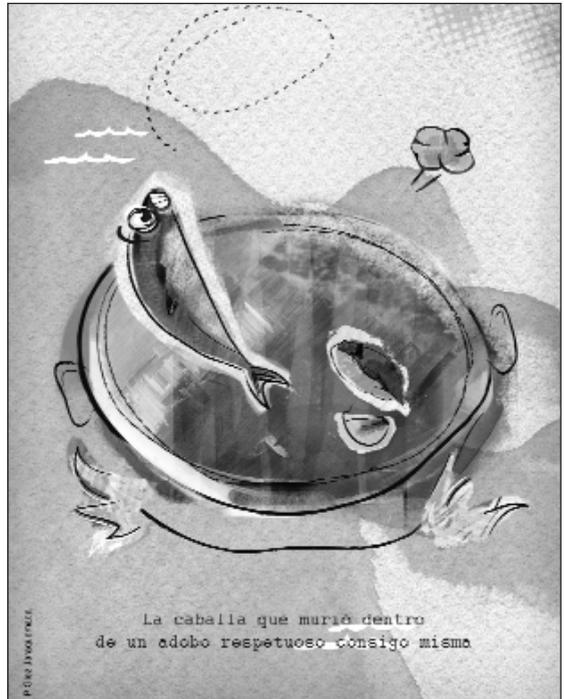
Destaca también la propuesta culinaria única de éste cocinero del mar en que plantea su menú de cara al consumidor desde una vertiente didáctica, lo cual coincide plenamente con la línea defendida en este capítulo. En concreto, las especies de su degustación mantienen conexiones como parte de la *cadena trófica atlántica*, lo que ha dado pie a que denomine así a su menú y lo represente con un atractivo dibujo del fondo marino que incluye las principales especies presentes (Fig. 9). Del mismo modo acompaña muchos de sus platos con vistosos dibujos a color o viñetas que ensalzan el respeto al pescado (Fig.10) o bien relatan de forma sintética y divertida el sentido del plato (Fig. 11). Esta estrategia constituye un guiño no solo al público nacional o foráneo sino también al posible consumidor infantil o juvenil que llegue al restaurante.

Figura 9. Dibujo de la carta del menú.



Cortesía de Ángel León.

Figura 10. Dibujo sobre el plato de caballa.



Cortesía de Ángel León.



Figura 11. Dibujo sobre uno de los platos.



Cortesía de Ángel León.

Finalmente, Ángel León emplea otro recurso de captación del consumidor potencial que hemos valorado muy positivamente al hablar de la presentación del pescado ante los niños. En concreto, introduce técnicas propias de la carne en algunos de sus platos y sobre todo juega a emular a la carne en varias ocasiones. Una de sus principales aportaciones a la alta cocina que parte de la I + D + i con algunas empresas es la elaboración de embutidos a partir de la carne grasa de la lisa o albur (Fig.12). Destaca también la creación de un plato de callos (a partir del atún rojo) que se identifica plenamente con el plato tradicional de casquería (Fig.13) o, cerrando el menú, en el lugar que ocuparía la carne, elaborando un sorprendente plato de pichón (trampa visual) a partir nuevamente del albur (Fig.14).

CONCLUSIONES

Fomentar el consumo de pescado en los niños pasa también por realizar previamente trabajos de enfoque educativo que detecten las creencias, emociones y actitudes que tienen frente al pescado. Ello puede sugerirnos qué obstáculos o bloqueos se generan en esta, a veces, tensa

Figura 12. Chorizo de pescado (Lisa).



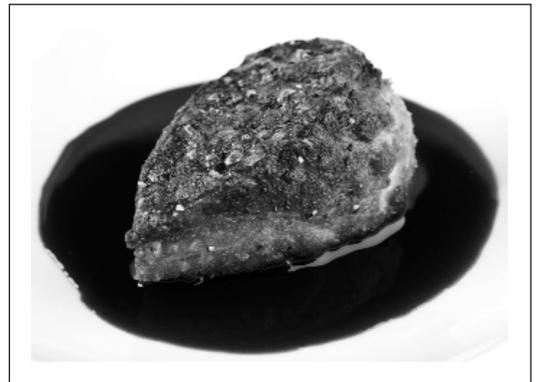
Cortesía de Ángel León.

Figura 13. Callos de atún.



Cortesía de Ángel León.

Figura 14. Lisa que emula un pichón.



Cortesía de Ángel León.

relación del niño con las especies acuáticas. Es necesario hacer buenas actividades dentro y fuera del aula que cuiden especialmente el desterrar estas ideas. Debe ser fundamental que el comedor escolar actúe conjuntamente con el Centro y la familia para evitar presentaciones, sabores y tensiones asociadas al pescado y las espinas. Las experiencias en torno a las catas y las actividades dirigidas suelen demostrar que, cuando se propone el consumo de forma divertida y participativa (grupal), los niños suelen responder adecuadamente. Es necesario ser cautos a la hora de plantear qué pretendemos con los niños como consumidores dado que buena parte de estos hábitos de ingesta de pescado se irán, quizás, consiguiendo con la edad. Conocer nuestros peces, sus formas y hábitats y trabajar de manera relajada en actividades sobre las espinas, puede contribuir a mejorar su vinculación afectiva con nuestra fauna marina y acuática en general. Todo apunta a que un esfuerzo paulatino desde la escuela y la casa debe desembocar en futuros consumidores más comprometidos con los ecosistemas marinos y con los productos de la pesca. Puede que en los próximos años, unido al cada vez mayor avance de la acuicultura, nuestros grandes tesoros gastronómicos marinos queden acantonados en determinados restaurantes. En esta apuesta por normalizar y extender el consumo amplio de pescado a los grandes restaurantes gastronómicos del mundo, apostando por un menú exclusivo de mar sin carne y además centrado en la despensa de la zona, el pionero ha sido el cocinero gaditano Ángel León que se ha convertido en la referencia internacional de la cocina del mar.

AGRADECIMIENTOS

A Carlos Maribona y Ángel León por la cesión del material fotográfico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Armesto, F. (2004): *Historia de la comida. Alimentos, cocina y civilización*. Tusquets. Barcelona.
 2. Dalby, A. (1996): *Siren Feasts: A history of food and gastronomy in Greece*. Routledge, Londres, 38.
 3. Clark, E. (1964): *The oysters of Locmariaquer*. Pantheon Books. New York, 39-40.
 4. Liao, L. (1988): East meets West: An eastern perspective of aquaculture. *Journal of the World Aquaculture Society* 19 (2), 62-73.
 5. Ruiter, A. (Coord.) (1999): *El pescado y los productos derivados de la pesca*. Acribia. Zaragoza.
 6. FAO (2006): *El comercio pesquero internacional y la pesca mundial*. Hoja informativa. ONU. Mayo.
 7. Nettleton, J.A. (1985): *Seafood nutrition: facts, issues and marketing of nutrition in fish and shellfish*. Osprey Books, Hutington. New York, 26.
 8. Snook, J.T. (1984): *Nutrition. A guide to decision making*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
 9. Mamaeva, E.M; Bikbov, T.M, Gynn, E.E. Safronova, A. M. Kmimchenko, V.M. y Plasshina, I.G. (1991): Biological value and assimilation of sarcoplasmic protein concentrates from commercial fish products and the effect of their consumption on rats. *Voprosy Pitaniya*, 2, 52-54.
 10. Dyerberg, J. y Jorgensen, K.A. (1992): Marine oils and thrombogenesis. *Progress in Lipid Research* 21, 255-269.
 11. Fletcher, A.M. (1989): *Eat fish, live better*. Harper & Row Publishers. New York.
 12. Van de Kamp, J. y Wykes, A.A. (1992): *Effects of fish oils and polyunsaturated omega-3 fatty acids in health and disease*. Special bibliography 1992-A US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institute of Health. Bethesda. Maryland.
-



BIBLIOGRAFÍA

13. Connor, W.E. y Lin, D.S. (1982): The effect of shellfish in the diet upon the plasma levels in humans. *Metabolism* 31, 1046-1051.
 14. Zdzislaw, E. y Sikorski, D. (1994): *Tecnología de los productos del mar. Recursos, composición nutritiva y conservación*. Acribia. Zaragoza.
 15. Varela, G., Avila, J.M. Moreiras, O. y Ruiz-Roso, B. (2004): Valor nutritivo de las conservas de pescado y marisco, en VVAA: *Las conservas de pescados y mariscos en la gastronomía del siglo XXI*. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y ANFACO. Madrid.
 16. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (2001): *Presentación de los datos de Consumo Alimentario en España*. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Madrid.
 17. FROM (2010): *Perfil de consumo de productos pesqueros en hogares españoles*. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. Madrid.
 18. Sotos, M., Guillén, M., Sorlí, J.V., Asensio, E. M.^a, Gillém, P., González, J.I. y Corella, D. (2011): Consumo de carne y pescado en población mediterránea española de edad avanzada y alto riesgo cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria* 26 (5), 1033-1040.
 19. Groot, S.J. (1999): Especies comestibles, en Ruiter, A. (Coord.) (1999): *El pescado y los productos derivados de la pesca*. Acribia. Zaragoza.
 20. FAO (2010): Elección del pescado para el consumo: cómo disfrutar de los beneficios a la vez que minorizamos el riesgo. Parte 2, en FAO: *El estado mundial de la pesca y la acuicultura*. ONU. 111-114.
 21. FAO (2010): La inocuidad de los alimentos sigue siendo un elemento fundamental para la seguridad alimentaria. Parte 3, en FAO: *El estado mundial de la pesca y la acuicultura*. ONU. 172-180.
 22. Pozo, J., Pérez, M., Sanz, A. y Limón, M. (1992): Las ideas de los alumnos sobre la ciencia como teorías implícitas. *Infancia y Aprendizaje*, 57, 3-22.
 23. Astolfi, J.P. (1994): El trabajo didáctico de los obstáculos, en el corazón de los aprendizajes científicos. *Enseñanza de las Ciencias* 12 (2), 206-216.
 24. FROM (2009a): *El consumo de pescado en comedores escolares*. Informe de Resultados. Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino. Madrid
 25. Martínez, J.R. (2012): Recomendaciones nutricionales actuales y directrices para los comedores escolares en Martínez, J.R. (editor): *Nutrición y alimentación en el ámbito escolar*. Ergon. Madrid, 101-116.
 26. Mateos, A. (1996): ¿Carne o pescado? *Cuadernos de Pedagogía*, 244. Fontalba. Barcelona, 12-16.
 27. FROM (2009b): *El recetario de pescado que gusta a tus hijos*. Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino. Madrid.
 28. Marshall, D.W y Currall, J. (1992): Consumers attitudes towards pelagic fish, en Burt, J.R., Hardy, R. y Whittle, K.J. (eds.): *Pelagic fish: the resource and its exploitation*. Fishing New Books. Oxford. 260-266.
 29. Mateos, A. (2012): Comer bien en la escuela. La gastronomía y su papel en la mejora de la nutrición, en Martínez, J.R. (editor): *Nutrición y alimentación en el ámbito escolar*. Ergon. Madrid, 137-150.
-

Implicación de la situación en antioxidantes en el padecimiento de asma en población infantil

Ortega Anta, R. M.
Jiménez Ortega, A. I.
Rodríguez Rodríguez, E.



Implicación de la situación en antioxidantes en el padecimiento de asma en población infantil

Ortega Anta, R. M.¹; Jiménez Ortega, A. I.²; Rodríguez Rodríguez, E.³

1 Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

2 Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

3 Sección Departamental de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

Ortega Anta, Rosa María

Catedrática de Universidad. Departamento de Nutrición (UCM), Directora del Magíster en Nutrición y Dietética para la promoción de la Salud y del Grupo de Investigación 920030 (VALORNUT). Ha realizado más de 300 publicaciones, es autora de 17 libros, del programa DIAL y miembro de diversos grupos de expertos.

Jiménez Ortega, Ana Isabel

Pediatra especialista en Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. Experto Universitario en Nutrición y Planificación Dietética, profesor en diversos Títulos Propios y Cursos de Nutrición, autora de diversas publicaciones científicas.

Rodríguez Rodríguez, Elena

Doctora Europea en Nutrición por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Profesora Ayudante Doctor de la Sección Departamental de Química Analítica de la Facultad de Farmacia (UCM). Cuenta con más de 30 publicaciones científicas y es autora de diversos capítulos de libros.

RESUMEN

La incidencia de asma infantil está aumentando en poblaciones desarrolladas, lo que plantea la necesidad de analizar los cambios que se están produciendo en la alimentación o estilo de vida, que favorecen esta tendencia.

Como el asma está asociado a un estrés oxidativo, diversos estudios sugieren que la menor ingesta de antioxidantes o el aumento en la necesidad de estos por cambios que favorezcan reacciones oxidativas, como el creciente incremento en el padecimiento de obesidad, vivir en ambientes contaminados, consumo de tabaco por parte de los padres o en el entorno familiar... pueden favorecer este tipo de procesos.

Correspondencia: Rosa María Ortega Anta. rortega@farm.ucm.es.

De hecho numerosos estudios encuentran menor ingesta y peor situación nutricional en relación con diversos antioxidantes (vitamina E, vitamina C, carotenoides, selenio, polifenoles, frutas y verduras) en niños con asma en comparación con población infantil sana. De igual manera el aporte insuficiente de antioxidantes durante el embarazo puede asociarse con mayor riesgo de padecimiento de diversas patologías, y en concreto de asma, en los descendientes.

Sin embargo los estudios de suplementación con antioxidantes no muestran beneficios claros, pero quizá los suplementos se introducen en un momento inadecuado, cuando el asma ya está instaurado, en dosis incorrectas (casi siempre el aporte es excesivo) y de manera indiscriminada, sin valorar la situación previa del individuo, por lo que un niño puede tener déficit en varios antioxidantes y ser suplementado con otro diferente.

En el futuro es necesaria mayor investigación, pero es especialmente necesario valorar la situación en diferentes antioxidantes y la capacidad antioxidante de la dieta, mejorando los aspectos que demanden la problemática concreta de cada niño o de cada embarazada.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica que afecta a los conductos aéreos de los pulmones, caracterizada por una inflamación que se inicia y perpetua por una inadecuada respuesta inmunitaria, lo que condiciona cierta obstrucción y dificultad en el paso del aire del exterior hasta los alvéolos pulmonares (1).

El aumento en la **prevalencia** de asma infantil, observado en poblaciones urbanas occidentales en los últimos años (2) convierte a esta patología en un problema de salud pública, asociado con un alto coste en atención sanitaria (3), y también plantea interrogantes respecto a los factores que se han ido modificando con el tiempo y pueden ser los responsables de la mayor incidencia de la enfermedad. En concreto, los cambios ambientales y de estilo de vida son probablemente los principales responsables (4).

Entre otras hipótesis, se ha sugerido que el incremento en la prevalencia de asma resulta del aumento en el padecimiento de obesidad y del descenso en la actividad física, especialmente en niños (5). Por otra parte, en la última década los cambios en la dieta han emergido como importantes factores ambientales que pueden haber contribuido al incremento en el padecimiento de la enfermedad (1,3). La asociación entre dieta menos saludable e incremento de peso, que coexisten con frecuencia en población infantil, pueden favorecer el riesgo de sufrir asma (6-9).

POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA INGESTA DE ANTIOXIDANTES EN EL PADECIMIENTO DE ASMA

En los pacientes asmáticos se observa un incremento en diversos indicadores de estrés oxidativo, así como alteraciones en los sistemas enzimáticos antioxidantes (como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa) (10). Esto sugiere que el estrés oxidativo juega un importante papel en la patogénesis del asma, que favorece y agrava un proceso inflamatorio (11), y plantea la posibilidad de que un aumento en la ingesta de nutrientes antioxidantes pueda mejorar la defensa del organismo ante este tipo de procesos, disminuyendo la incidencia o gravedad de los mismos (12).

De hecho, una de las hipótesis más extendida es la de considerar que el incremento en el padecimiento de asma es consecuencia del descenso en la ingesta de antioxidantes (3,13). Esta teoría tiene su origen en la observación de que el asma ha aumentado de forma paralela a diversos cambios en los hábitos alimentarios, con la transición de una dieta tradicional, constituida



por alimentos producidos y vendidos localmente y consumidos poco tiempo después de su recolección hacia un tipo de dieta dominada por el consumo de alimentos que han sido procesados, almacenados y transportados grandes distancias antes de su consumo (1). También hay alguna evidencia señalando que el contenido en nutrientes de los alimentos puede haber disminuido (14). Los cambios que se han producido con el tiempo en los hábitos alimentarios y en el contenido en nutrientes de los alimentos pueden haber condicionado modificaciones en la ingesta de antioxidantes, cuya aporte y/o situación a nivel bioquímico resulta en muchos casos inadecuada (6,7,15,-17).

Por ejemplo, en Europa la ingesta de **selenio** y sus concentraciones sanguíneas han disminuido, probablemente por un cambio en la procedencia de los cereales consumidos y por modificaciones tecnológicas en el tratamiento de estos alimentos en la elaboración del pan (3). Otros estudios sugieren que la ingesta de **vitamina E** también ha disminuido como consecuencia del descenso en el consumo de vegetales verdes y pan/cereales de grano entero (1,7).

Numerosos estudios de observación avalan la implicación de la menor ingesta de antioxidantes (vitamina E, vitamina C, vitamina A, carotenoides, selenio, polifenoles, frutas y verduras) en la aparición de asma (1,18). En niños de 6-17 años, que formaban parte del estudio NHANES, un análisis estadístico puso de relieve que el diagnóstico de asma estuvo asociado con concentraciones séricas más bajas de vitamina C, alfa-caroteno, beta-caroteno y beta-criptoxantina. Sin embargo las concentraciones de antioxidantes pueden estar condicionadas por diversas influencias, y en modelos de regresión logística que incluyen la edad, índice de masa corporal, variables socioeconómicas, concentraciones de antioxidantes, padecimiento de asma por parte de los padres y consumo de tabaco en el hogar, los únicos antioxidantes significativamente asociados con los procesos asmáticos fueron la vitamina C y el alfa-caroteno (18).

La **vitamina C** es una de las vitaminas antioxidantes clave abundante en el fluido extracelular que rodea al pulmón, de hecho una baja ingesta de esta vitamina ha sido asociada con disfunción pulmonar y mayor incidencia de asma (1,2,18). De igual manera, se ha observado una asociación entre reducción en las concentraciones sanguíneas de vitamina C y **carotenoides** con un aumento en el padecimiento de la enfermedad (1,18).

También encuentran algunos estudios una asociación entre baja ingesta de **vitamina E** con un incremento en la incidencia de asma en población infantil (1,19).

Por otra parte, los niños asmáticos muestran, en los periodos de exacerbación del problema concentraciones inferiores de componentes antioxidantes como vitamina C, vitamina E y ácido úrico (19,20), junto con mayores concentraciones de malonildialdehído (MDA) indicador de oxidación y peroxidación lipídica, al comparar con niños control (20).

Respecto a la importancia de la situación en **selenio**, se ha constatado que los niveles sanguíneos del mineral y la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx) están reducidos en niños con asma (1,21). En este sentido se ha comprobado que un 36,5% de escolares españoles tenían cifras insuficientes de selenio en suero (<70 µg/L), lo que pone de relieve que la situación en relación con este nutriente antioxidante debe ser mejorada, especialmente en niños con exceso de peso, que tienen una situación más desfavorable (6), lo que puede contribuir a aumentar el riesgo de padecimiento de asma en este colectivo.

The New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study es un estudio prospectivo realizado con 1105 niños, que fueron seguidos durante un periodo de 6 años, para analizar asociaciones entre selenio en plasma, actividad de la GPx eritrocitaria y procesos alérgicos, incluyendo el asma, sibilancias, fiebre del heno, rinitis, eczema y erupciones. El estudio puso de relieve una modesta asociación entre bajas concentraciones de selenio en plasma y baja actividad de la GPx con



mayor incidencia de silbancias persistentes (21). Otras investigaciones encuentran beneficios asociados a la suplementación con selenio en individuos con aportes insuficientes (11).

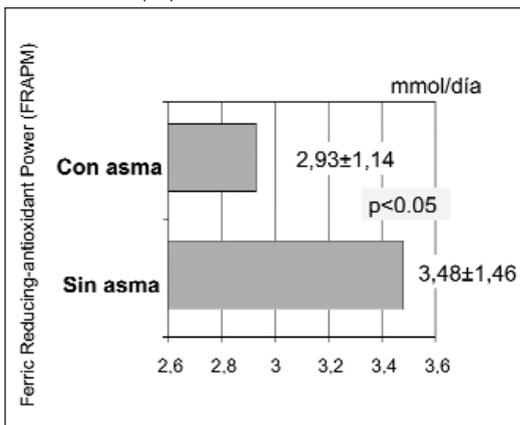
De todos modos, sería una simplificación asumir que un nutriente aislado puede ejercer un efecto beneficioso en el asma infantil. Tradicionalmente, consumimos antioxidantes en alimentos que contienen otros nutrientes, y es posible que el efecto responsable del asma esté mediado por una compleja mezcla de componentes presentes en algunos alimentos o en el total de la dieta.

Algunos estudios que analizan asociaciones entre **alimentos** y asma han señalado a algunos compuestos polifenólicos, como los flavonoides, como posibles antioxidantes de interés. De hecho, el consumo diario de plátanos y zumo de manzana estuvo independientemente asociado con una reducción en la manifestación de los síntomas de respiración ruidosa y difícil en población infantil (22). También un alto consumo de vegetales, frutos cítricos y kiwi (1,23), así como el seguimiento de una dieta de estilo mediterráneo (1,23,24) han sido asociados con una reducción en las silbancias y manifestaciones similares.

Numerosas evidencias señalan que el consumo de frutas y vegetales previene el desarrollo de asma, como consecuencia de su contenido en antioxidantes, como vitaminas C y E, beta-caroteno y flavonoides (23,24). En este sentido es importante señalar que más de un 90% de los niños españoles tienen consumo de frutas y verduras inferior al aconsejado (5 raciones/día) (25), por lo que el consumo insuficiente de estos grupos de alimentos es frecuente, lo que hace deseable que sea incrementado.

Por otra parte, se plantea la conveniencia de analizar la capacidad antioxidante de la dieta global y no el efecto asociado a la ingesta de algunos alimentos o nutrientes. En un estudio en el que se controló la ingesta y el padecimiento de asma en 564 escolares madrileños de 9 a 12 años, controlando la capacidad antioxidante de los alimentos y bebidas, consumidos por los niños durante un período de 3 días consecutivos, medida por el método "Ferric Reducing-antioxidant Power" modificado (FRAPM), que permite determinar la mayoría de antioxidantes hidrosolubles de los alimentos, con carácter global, considerando el total de la dieta del niño (utilizando el programa DIAL), se comprobó que el valor medio de FRAPM de las dietas fue superior en escolares sin asma respecto a los que tenían la enfermedad, tras ajustar por la ingesta energética. Por otra parte, ajustando por las variables de confusión adecuadas (ingesta energética, hábito tabáquico de los progenitores, haber recibido lactancia materna y antecedentes familiares), la capacidad antioxidante de la dieta resultó ser un factor de protección frente al padecimiento de asma en los niños estudiados (OR=0,55; CI:0,35-0,87; p=0,01). Los resultados encontrados sugieren que la ingesta de una dieta con capacidad antioxidante elevada podría proteger frente al padecimiento de asma en población infantil (12) (Figura 1).

Figura 1. Capacidad antioxidante de la dieta de población infantil. Diferencias entre niños con asma y niños control (12).



Aunque todos estos estudios ponen de relieve una importante implicación de la ingesta de antioxidantes y de la capacidad antioxidante de las dietas en la aparición/control del asma, la evidencia que se desprende es débil porque la mayor parte de las investigaciones tienen los sesgos y limitaciones típicas de los



estudios transversales y caso control. Estas limitaciones incluyen las dificultades para cuantificar la ingesta, causalidad inversa (en los niños con asma o enfermedades alérgicas se pueden introducir cambios en la dieta) y falta del elemento temporal. Incluso los estudios que analizan biomarcadores de antioxidantes a nivel sanguíneo están limitados por el hecho de que el estrés oxidativo sistémico asociado al asma puede reducir las concentraciones de antioxidantes sanguíneos (1,26).

Teniendo en cuenta estas observaciones se ha hecho un pequeño número de **estudios de intervención** para analizar si la suplementación con antioxidantes tiene algún beneficio complementario en la terapia de individuos con asma.

Los estudios realizados con modelos animales demuestran que la suplementación con antioxidantes en el momento de la exposición primaria y subsiguiente a un alérgeno atenúa las respuestas alérgicas inflamatorias, sin embargo los datos de los estudios realizados con humanos son menos claros (11,13). Algunos sugieren que la suplementación con ácidos grasos omega-3, zinc y vitamina C, por separado o en combinación, mejora significativamente los resultados de los test control de función pulmonar y marcadores de inflamación pulmonar en niños con asma bronquial moderado o persistente (27). Pero otras investigaciones que analizan el efecto de la suplementación con vitamina C, vitamina E o selenio no encuentran beneficios en el tratamiento del asma, medio a moderado, para ninguno de los parámetros cuantificados y no apoyan el beneficio de la suplementación en la complementación de la terapia convencional del asma, sin embargo plantean la necesidad de hacer estudios en niños y de utilizar combinaciones de antioxidantes y alimentos ricos en antioxidantes. En concreto son necesarias intervenciones o revisiones sistemáticas que investiguen la asociación entre asma con polifenoles y alimentos ricos en antioxidantes como las frutas (1). La disparidad observada entre resultados observacionales y los de intervenciones ha sido atribuida a un fallo para apreciar las complejas e importantes diferencias entre sujetos con alta o baja ingesta de antioxidantes (1), dado que el beneficio de la suplementación puede depender de la situación inicial (11).

OTROS CONDICIONANTES DE LA INGESTA Y SITUACIÓN EN ANTIOXIDANTES

Diversos factores pueden condicionar la ingesta o las necesidades de nutrientes antioxidantes modulando por tanto la protección antioxidante del organismo y su impacto en el riesgo de padecimiento de asma. En concreto el **exceso de peso** se considera pro-oxidante, habiéndose constatado menor ingesta de antioxidantes y peores indicadores de situación en estos nutrientes en niños con sobrepeso y obesidad, respecto a los de peso normal (6-8). En lo que se refiere al selenio en suero, se han encontrado cifras significativamente inferiores en niños con sobrepeso/obesidad respecto a los de peso normal y mayor porcentaje de cifras deficitarias en los primeros (Tabla 1) (6), lo que puede contribuir a la peor protección antioxidante asociada al exceso de peso. Desde el punto de vista dietético, aunque en el estudio realizado no se observan diferencias en la ingesta de selenio comparando escolares con sobrepeso/obesidad y niños control, si se detectan diferencias al expresar la ingesta por kg de peso y día, con ingestas muy inferiores en los que presentan mayor peso (Tabla 1) (6). Al hacer un análisis de regresión logística se comprueba que el riesgo de padecimiento de deficiencia en selenio incrementa con el índice de masa corporal y disminuye al aumentar la ingesta de selenio. También se observa una correlación entre selenio en suero y actividad de la GPx, lo que es interesante dado que el estrés oxidativo incrementa cuando disminuye esta actividad enzimática, existiendo una relación inversa entre la actividad del enzima GPx y la relación cintura/cadera de los niños estudiados. Estos resultados ponen de relieve la conveniencia de mejorar la situación en selenio de población infantil, pero especialmente en casos de padecimiento de sobrepeso/obesidad y de adiposidad central (6).



Tabla 1. El exceso de peso como condicionante de la situación en selenio en población infantil. Diferencias entre niños con sobrepeso/obesidad en comparación con niños de peso normal (6).

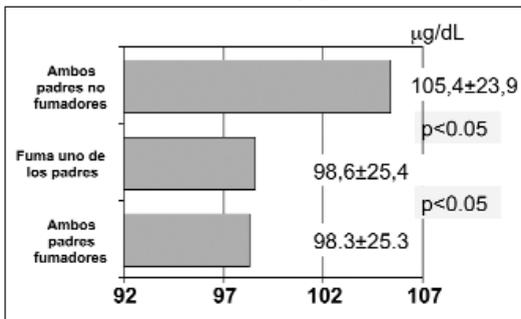
	Niños con sobrepeso/obesidad (IMC>P85)	Niños con peso normal (IMC≤P85)
Ingesta de Selenio (µg/día)	94.7±25.5	93.2±25.8
(µg/kg/día)	1.99±0.62	2.73±0.88***
Selenio en suero (µg/L)	64.6±16.8	75.3±12.2***
<70 µg/L (%)	69.3	22.6***
<45 µg/L (%)	13.1	1.9***

*** p<0.001 (Diferencia significativa entre niños con sobrepeso/obesidad y los de peso normal).

El hábito tabáquico de los progenitores, haber recibido lactancia materna, los factores socioeconómicos, la situación nutricional general y los antecedentes familiares de padecimiento de asma son factores que favorecen el padecimiento de la enfermedad (12,18). También las comidas ricas en grasas inducen estrés oxidativo (8), que está asociado con la patogénesis de numerosas enfermedades, entre las que se encuentra el asma. Por ello, aunque puede existir una influencia nutricional directa en el padecimiento del asma, también es posible que coexistan unas conductas con otras (saludables o menos saludables), que podrían ser las verdaderas responsables del problema sanitario constatado.

Respecto a la influencia del **hábito de fumar**, los hijos de padres fumadores pueden tener menor ingesta o mayores necesidades de algunos nutrientes antioxidantes, comparando con hijos de padres no fumadores, lo que puede favorecer el progreso de diferentes enfermedades (28).

Figura 2. Concentraciones séricas de zinc en hijos de padres fumadores. Diferencias respecto a descendientes de no fumadores (28).



En concreto la ingesta de zinc resulta insuficiente en el 90% de los niños estudiados y a nivel sérico las concentraciones del mineral son deficitarias (<70 µg/dL) en un 8,8% de los escolares. Pero es especialmente destacable que el hábito de fumar declarado por parte de los padres (41.4%) y madres (33.5%) de los niños aunque no condicionó diferencias significativas en la ingesta de zinc de los escolares, si se asoció con diferencias a nivel sérico, pues los hijos de padres fumadores (cuando el padre o la madre son fumadores) tienen cifras de zinc significativamente inferiores a las de hijos de padres no fumadores. Por otra parte cuando ambos progenitores son fumadores (32%) las cifras de zinc sérico

de los hijos son todavía más bajas e inferiores a las observadas en hijos en los que ninguno de los progenitores fuma (Figura 2). De hecho, aplicando un análisis de regresión logística se comprueba que el riesgo de tener deficiencia en zinc aumenta cuando el padre es fumador (OR=2.747 [1.277-5.911]) (P<0.05). Estos resultados ponen de relieve que el hábito tabáquico de los padres se asocia con un perjuicio en la situación en zinc a nivel bioquímico, lo que lleva a plantear la necesidad de una mayor vigilancia y control de la problemática nutricional en los hijos de padres fumadores (28).



Otros factores que pueden modificar la situación antioxidante son la exposición al humo ambiental, consumo de tabaco de la madre en embarazo, padecimiento de asma y/o enfermedades alérgicas en progenitores, raza, estación de nacimiento, sexo, número de hermanos... (21). Influencias que deben ser consideradas al analizar el impacto de la dieta en el riesgo de padecimiento de asma.

IMPLICACIÓN DE INFLUENCIAS EN LA VIDA TEMPRANA EN LA ETIOLOGÍA DEL ASMA

Recientes investigaciones sugieren la existencia de una asociación significativa entre situación antioxidante de mujeres gestantes y la de sus hijos durante los primeros años de vida, lo que puede condicionar el desarrollo de enfermedades alérgicas, y en concreto de asma, durante la infancia. De hecho una revisión sistemática realizada sobre el tema destaca que una mayor ingesta de vitaminas antioxidantes, zinc y selenio en embarazo reduce el riesgo de que el descendiente tenga asma, silibancias o eczema (29).

Es indudable que la dieta materna en embarazo influye en el desarrollo de las estructuras del sistema respiratorio y del sistema inmune del descendiente, y se ha sugerido que los antioxidantes pueden afectar la primera interacción entre el sistema inmune neonatal y los alérgenos (3,13), lo que puede favorecer el progreso del asma.

En este sentido, el estudio de Devereux y col., (30) señala que las bajas concentraciones de **selenio** en sangre materna a las 12 semanas de la gestación, o la baja concentración en sangre de cordón, se asocia con mayor riesgo de silibancias en el descendiente, a la edad de 2 años, sin embargo en este mismo estudio se deja de observar la asociación entre situación materna/neonatal en selenio y asma cuando los niños tienen 5 años, quizás porque la asociación observada refleja un efecto a corto plazo de la ingesta materna de selenio en gestación en la respuesta temprana a la infección viral.

Otras investigaciones han puesto de relieve que una baja ingesta de **vitamina E** durante el embarazo se asocia con un incremento en las manifestaciones de silibancias en niños a la edad de 16 a 24 meses (31). La asociación inversa entre ingesta materna de vitamina E y el riesgo de silibancias/asma en la infancia (1,31,32) plantea la conveniencia de aumentar la ingesta de esta vitamina durante el periodo gestacional (24,31), ya que en concreto en gestantes españolas se encuentran ingestas de vitamina E bastante inferiores a las recomendadas, especialmente en el caso de gestantes fumadoras (33).

De igual manera, una reducción en las concentraciones plasmáticas de alfa-tocoferol, en embarazo se asoció con reducido crecimiento fetal y, a la edad de 5 años y con un incremento en el riesgo de silibancias y asma (1,30).

El **zinc** se considera un antioxidante por su implicación en la actividad del enzima superóxido dismutasa y algunas investigaciones sugieren que un aporte insuficiente en gestación se asocia con un incremento en el riesgo de silibancias y asma en la infancia (1,30,32). En este sentido, un estudio realizado con gestantes españolas puso de relieve que un 100% tenían ingestas de zinc inferiores a las recomendadas, por lo que el aporte insuficiente es habitual y conviene mejorar la situación (34).

Respecto a la influencia asociada al consumo de **diversos alimentos** algunos estudios sugieren que una alta ingesta materna de frutas y verduras durante el embarazo se asocia con un menor riesgo de asma en niños (1,31). Willers y col., (35) señalan que el consumo de manzanas y pescado durante el embarazo puede tener un efecto protector frente al desarrollo de asma infantil. También se ha comprobado que las silibancias en niños de 6-7 años son menos frecuentes si las madres consumen durante el embarazo una dieta de estilo Mediterráneo (1,23).

En este sentido se ha comprobado que **hay factores característicos de la vida temprana que juegan un papel crítico en el desarrollo del asma**: las medidas de longitud/talla, circunferencia de la cabeza, crecimiento fetal del pulmón y función pulmonar en el momento del nacimiento están asociadas con el desarrollo subsiguiente de asma en la infancia (1,2,18,32).

También se ha constatado que el aporte insuficiente de antioxidantes (vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, zinc) en las primeras etapas de la vida (13) tiene impacto en la función inmune y contribuye al desarrollo de alergias y asma (36).

El hábito materno de fumar durante la gestación también incrementa el riesgo de padecimiento de asma infantil (1,8,12,18) lo que podría deberse a la peor situación en diversos nutrientes antioxidantes que se produce en gestantes fumadoras (7,33).

El prescribir una dieta evitando alimentos que puedan actuar como antígenos a gestantes/lactantes, con riesgo de padecimiento de enfermedades alérgicas, no se ha demostrado que reduzca el riesgo de padecimiento de asma en sus descendientes, pudiendo existir riesgos para la situación nutricional de la madre y el niño, por lo que la pauta no es aconsejable en este momento y son necesarios más estudios sobre el tema antes de poder aplicar este tipo de recomendaciones (36).

Aunque la suplementación con antioxidantes parece tener un beneficio mínimo en el asma establecido, hay un creciente interés en analizar el potencial de la modificación dietética en algunas etapas clave (especialmente en la gestación) en la prevención primaria del asma infantil prestando especial atención a los individuos genéticamente susceptibles (1).

El concepto de que la dieta de la embarazada influye en el padecimiento de asma posterior en el descendiente puede explicar la ineficacia de la suplementación en adultos con asma. Por otra parte, debemos considerar que los patrones de alimentación de los niños están muy influidos por los hábitos de los padres y se correlacionan con sus patrones dietéticos posteriores a lo largo de la vida por ello es posible que la asociación entre dieta y asma en niños pueda reflejar asociaciones entre la alimentación del niño y la dieta materna seguida de manera habitual y también durante el embarazo (1,37).

CONSIDERACIONES FINALES

Teniendo en cuenta que el asma es una patología crónica de prevalencia elevada y creciente y en ausencia de tratamientos curativos, es necesario identificar intervenciones que puedan ser usadas como complemento a la terapia convencional y desarrollar intervenciones para reducir la posibilidad de que los niños desarrollen asma (1).

Si se encuentra eficacia, la mejora dietética puede ser la base de una intervención de salud pública de bajo coste y segura para reducir la prevalencia de asma en niños y como consecuencia en adultos, con beneficios evidentes desde el punto de vista económico y en el bienestar de los individuos y la sociedad en conjunto (1).

Aunque los resultados son controvertidos, especialmente en lo que se refiere a los estudios de intervención, es indudable que aproximar la dieta al ideal teórico y cubrir las ingestas recomendadas, en relación con los nutrientes antioxidantes, parece deseable en población general y en niños con riesgo de asma, en especial. Teniendo en cuenta que diversos estudios encuentran ingestas de antioxidantes inferiores a las recomendadas en un elevado porcentaje de los estudiados, el tema tiene que ser objeto de vigilancia y atención en el futuro, pues mejorar la calidad de la dieta es deseable pensando en la lucha contra el asma y en la mejora sanitaria en general.



BIBLIOGRAFÍA

1. Allan K, Devereux G. Diet and Asthma: Nutrition Implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc.* 2011;111:258-68.
2. Emmanouil E, Manios Y, Grammatikaki E, Kon-daki K, Oikonomou E, Papadopoulou N, Vassilopoulou E. Association of nutrient intake and wheeze or asthma in a Greek pre-school population. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1):90-5.
3. Devereux G. Allergic disease. Nutrition as a potential determinant of asthma. *Proceedings of the Nutrition Society* 2010;69:1-10
4. Von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:3-11.
5. Platts-Mills TAE, Blumenthal K, Perzanowski M y col. Determinants of clinical allergic disease. The relevance of indoor allergens to the increase in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:S128-S133.
6. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez AI, Palmeros C, Perea JM, Navia B, López-Sobaler AM. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82(2):121-9.
7. Ortega RM, Aparicio A. Problemas nutricionales actuales. Causas y consecuencias. En: *Nutrición y Alimentación en la promoción de la salud*, Ortega RM, Requejo AM, Martínez RM eds. UIMP, IMP Comunicación, Madrid, 2007; pg: 8-20.
8. Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, López-Sobaler A, Redondo MR, González-Fernández M. Relationship between diet composition and body mass index in a group of Spanish adolescents. *Brit. J. Nutr.* 1995; 74: 765-73.
9. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, Jiménez AI, Rodríguez-Rodríguez P, López-Sobaler AM, Ortega RM. Fat intake and asthma in Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(10): 1065-71.
10. Liao MF, Chen CC, Hsu MH. Evaluation of the serum antioxidant status in asthmatic children. *Acta Paediatr Taiwan* 2004;45(4):213-7.
11. Norton RL, Hoffmann PR. Selenium and asthma. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):98-106.
12. Rodríguez-Rodríguez P, Aparicio A, López-Sobaler AM, Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM. Las dietas con alta capacidad antioxidante podrían proteger frente al padecimiento de asma en escolares. *Nutr. Clin.* 2012;32(supl. 1), 9:50-51
13. Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy* 2010;40:370-80.
14. Thomas D. A study on the mineral depletion of the foods available to us as a nation over the period 1940 to 1991. *Nutrition Health.* 2003;17: 85-115.
15. Ortega RM, Aranceta J, Serra-Majem L, Entrala A, Gil A, Mena MC. Nutritional risk in the Spanish population: results of the eVe study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003; 57 (Suplemento 1): S73-S75.
16. Rodríguez-Rodríguez E, Bermejo LM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Una ingesta inadecuada de manganeso podría contribuir a la aparición de resistencia a la insulina en niñas *Nutr Hosp.* 2011;26(5):965-70.
17. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez AI, López-Sobaler AM, González-Rodríguez LG, Andrés P. Poor zinc status is associated with increased risk of insulin resistance in Spanish children. *Brit J Nutr* 2012; 107:398-404.
18. Harik-Khan RI, Muller DC, Wise RA. Serum vitamin levels and the risk of asthma in children. *Am J Epidemiol.* 2004;159(4):351-7.
19. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Burney P, Carlsen KC. Altered oxidative state in schoolchildren with asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):178-85.
20. Al-Abdulla NO, Al Naama LM, Hassan MK. Antioxidant status in acute asthmatic attack in children. *J Pak Med Assoc.* 2010; 60(12):1023-7.
21. Thomson CD, Wickens K, Miller J, Ingham T, Lampshire P, Epton MJ, Town GI, Pattemore P, Crane J; Year six New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group (NZAAC6). Selenium status and allergic disease in a cohort of New Zealand children. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(4):560-7.
22. Okoko BJ, Burney PG, Newson RB, Potts JF, Shaheen SO. Childhood asthma and fruit consumption. *Eur Respir J.* 2007;29:1161-8.

BIBLIOGRAFÍA

23. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Diet, wheeze, and atopy in school children in Menorca, Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:480-5.
24. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):724-33.
25. Ortega RM, González Rodríguez LG, Jiménez AI, Perea JM, Bermejo LM. Implicación del consumo de lácteos en la adecuación de la dieta y de la ingesta de calcio y nutrientes en niños españoles. *Nutr Clin* 2012;32(2):32-40.
26. Katsoulis K, Kontakiotis T, Leonardopoulos I, Kotsovilis A, Legakis IN, Patakas D. Serum total antioxidant status in severe exacerbation of asthma: Correlation with the severity of the disease. *J Asthma*. 2003;40:847-54.
27. Biltagi MA, Baset AA, Bassiouny M, Kasrawi MA, Attia M. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. *Acta Paediatr*. 2009;98(4):737-42.
28. Jiménez AI, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM, Andrés P, Ortega Anta RM. Influencia del hábito tabáquico de los padres en la situación en zinc de escolares españoles. *Rev. Esp. Nutr. Comunitaria* 2012;18(Supl 3): 24-25.
29. Patelarou E, Giourgouli G, Lykeridou A, Vrioni E, Fotos N, Siamaga E, Vivilaki V, Brokalaki H. Association between biomarker-quantified antioxidant status during pregnancy and infancy and allergic disease during early childhood: a systematic review. *Nutr Rev*. 2011;69(11):627-41.
30. Devereux G, McNeill G, Newman G, Turner S, Craig LCA, Martindale S, Helms PJ, Seaton A. Early childhood wheezing symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers and neonates. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1000-8.
31. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy*. 2010;1;65(6):758-65.
32. De Luca G, Olivieri F, Melotti G, Aiello G, Lubrano L, Boner AL. Fetal and early postnatal life roots of asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23 Suppl 3:80-3.
33. Ortega RM, Martínez RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Quintas ME. The consumption of food energy and nutrients in pregnant women: differences with respect to smoking habits. *Nutr. Res*. 1998;18:1691-701.
34. Ortega RM, Quintas ME, Andrés P, Martínez RM, López-Sobaler AM, Requejo AM. Zinc status of a group of pregnant Spanish women: effects on anthropometric data and Apgar scores of neonates. *Nutr. Res*. 1999;19 (9):1423-8.
35. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, Turner SW, Helms PJ, Seaton A. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*. 2007;62(9):773-9.
36. Szajewska H. Early Nutritional Strategies for Preventing Allergic Disease. *Isr. Med. Assoc. J* 2012;14: 57-61.
37. Talvia S, Räsänen L, Lagström H, Pahkala K, Viikari J, Rönnemaa T, Arffman M, Simell O. Longitudinal trends in consumption of vegetables and fruit in Finnish children in an atherosclerosis prevention study (STRIP). *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:172-180.

Alimentos antioxidantes y cáncer

Llorca Pérez, V. M.

Lloret Pérez, T.

De Casimiro Calabuig, E.



Alimentos antioxidantes y cáncer

Llorca Pérez, V. M.¹; Lloret Pérez, T.²; De Casimiro Calabuig, E.³

1 Unidad Antiaging Hospital de Levante IMED Hospitales.

2 Servicio de Neumología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

3 Servicio de Neumología. Comisión Central de tumores HGU Valencia. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Llorca Pérez, Vicenta María

Licenciada en Medicina y Cirugía UA. Máster en Atención Primaria. UA. CAP (Certificado Aptitud Pedagógica). Directora Unidad Antiaging Hospital de Levante. Presidenta Fundación Instituto Europeo para el Estudio de la Longevidad (FIEEL). Miembro SEME; SEMAL; APEPA; IMV. FIEEL Especialista en Nutrición y Medicina Antiaging.

Lloret Pérez, Tomás

Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Aparato Respiratorio y Cardiología. Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Neumología HGU. Profesor asociado del Departamento de Neumología de la Facultad de Medicina de Valencia. Sociedades. "The European Respiratory Society", SEPAR, TIR, SVN.

De Casimiro Calabuig, Enrique

Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Neumología. Curso de doctorado en Dietética Clínica. Actividad asistencial en hospitalización, consultas externas de neumología general y consulta monográfica de cáncer de pulmón. Miembro del Comité de Tumores Torácicos.

INTRODUCCIÓN

Las especias reactivas de oxígeno (ROS) son moléculas de pequeño tamaño, altamente reactivas, que se forman como consecuencia del metabolismo del oxígeno. Incluyen iones de oxígeno; radicales libres (RL) y peróxidos. Están implicadas en múltiples actividades celulares y son necesarias para el mantenimiento de las funciones vitales. Los radicales libres pueden acumularse por causa endógena o exógena. Las células tienen capacidad de defenderse a sí mismas frente a los ROS mediante enzimas y moléculas antioxidantes. No obstante, cuando existe un desequilibrio entre ROS y agentes antioxidantes en una célula sana, provoca daño en las estructuras celulares, situación que conocemos como estrés oxidativo (EO) sobre sí misma. La producción de RL forma parte de la respuesta del organismo frente a la inflamación y a agentes agresores como el humo del tabaco, radiaciones ultravioleta, drogas...(1).

Correspondencia: Vicenta María Llorca Pérez. antiaging@imedhospitales.com.

Los RL producidos en estas situaciones provoca una oxidación lipídica y proteica, alterando la transducción celular, incrementando la probabilidad de transformar una célula normal en célula cancerígena por daños en el DNA (2).

El papel del estrés oxidativo como factor etiológico de las enfermedades crónicas no transmisibles se ha estudiado ampliamente, relacionando la formación de ROS como factor de riesgo (3) y la presencia de antioxidantes como agentes preventivos (4).

Existe evidencia de la relación de los RL como factor asociado a desarrollo de cáncer, en estudios experimentales (5).

Aunque en el momento actual existe controversia sobre el uso de antioxidantes en la prevención de cáncer, hay estudios que evidencian el efecto preventivo de los antioxidantes provenientes de la dieta (tocoferoles, betacarotenos, ácido ascórbico, selenio y fitoquímicos), así como antioxidantes endógenos (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión) en la prevención del desarrollo y progresión de cáncer (6).

CÁNCER

Definición

Entendemos como cáncer al conjunto complejo de enfermedades cuya característica común es el **crecimiento descontrolado de células anormales**.

En los países desarrollados el cáncer es la **segunda causa de mortalidad** después de las enfermedades cardiovasculares.

El factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer es la edad: dos tercios de los tumores se dan en mayores de 65 años, probablemente por acumulo de factores de riesgo junto a deficiencias en los mecanismos de reparación celular. Con los tratamientos disponibles hoy en los países desarrollados **se curan más del 50%** de todos los pacientes. La **supervivencia media** a los 5 años se ha incrementado. Los estilos de vida y los agentes medioambientales se asocian con un componente genético de base (7).

Un tercio de las muertes por cáncer están relacionadas con cinco factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

Concepto de carcinógeno

Es un agente, físico, químico o biológico, que actúa sobre los tejidos vivos con capacidad para producir daño celular y transformación de una célula normal en cancerosa.

Agentes carcinógenos

En la **Tabla-1** (8) (9) observamos la relación existente entre carcinógenos conocidos y sospechados en relación al órgano afectado.

NUTRICIÓN Y CÁNCER

Podemos encontrar en la literatura científica diversos estudios que relacionan la importancia de la nutrición con el desarrollo de cáncer a nivel mundial (10).

En la **“fig-1”** (11) podemos observar el papel tan importante que desempeña el estrés oxidativo y la inflamación en el proceso de carcinogénesis como decíamos al principio.

**Tabla 1.** Agentes carcinógenos humanos relacionados con cáncer en órgano.

AGENTES CARCINÓGENOS HUMANOS CONOCIDOS Y SOSPECHADOS POR ÓRGANO		
Órgano	Carcinógeno conocido	Cancerígeno sospechado
PULMÓN	Arsénico Asbesto Benzo(a)pireno Éter bis (clorometílico) Cromo Subsulfuro de níquel Cromato de Zinc Consumo de tabaco Gas mostaza Uranio	Acrilonitrilo Berilio Cadmio 1,2-Dibromo-3-cloropropano Hidrocarburos aromáticos polinucleares (PAH, por sus siglas en inglés)
RIÑÓN	Emisiones de horno de coque Cromato de zinc	Tetracloroetileno
VEJIGA	Bencidina Ciclofosfamida 4-Aminodifenilo Consumo de tabaco Clorafazina	Tetracloroetileno
ESTÓMAGO	Cromato de zinc	Óxido de etileno, Consumo de tabaco
PIEL	Arsénico Benzo(a)pireno Exposición excesiva al sol	PAH Tetracloroetileno
HÍGADO	Cloruro de vinilo Aflatoxina Bebidas alcohólicas	
BOCA, FARINGE LARINGE, ESÓFAGO	Bebidas alcohólicas Consumo de tabaco Tabaco de mascar (boca solamente) Gas mostaza (laringe)	
PRÓSTATA	Cadmio	

Fuente: Lybarger JA, Spengler RF, DeRosa CT, editores. Priority health conditions: An integrated strategy to evaluate the relationship between illness and exposure to hazardous substances (8).

Atlanta: Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades; 1993. p. 61.(9).

Los agentes proinflamatorios y prooxidantes incrementan las especies de oxígeno reactivas (ROS) que actúan por dos mecanismos:

- Directamente produciendo un daño y/o mutación en el DNA.
- Indirectamente activando mediadores antiinflamatorios que actuarían a nivel de la promoción y de la progresión de la célula cancerígena activada.

La alimentación puede ayudar a potenciar los agentes bloqueadores de la iniciación a célula cancerígena (mecanismo directo), así como de los agentes supresores de la promoción y progresión oncogénica (mecanismos indirectos) **“Fig-2”** (12).

Figura 1. Las tasas de cáncer en los diferentes países de Europa y USA respecto a España.

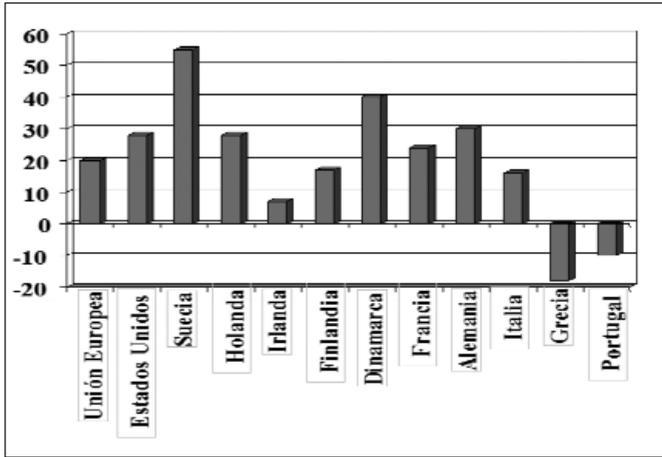
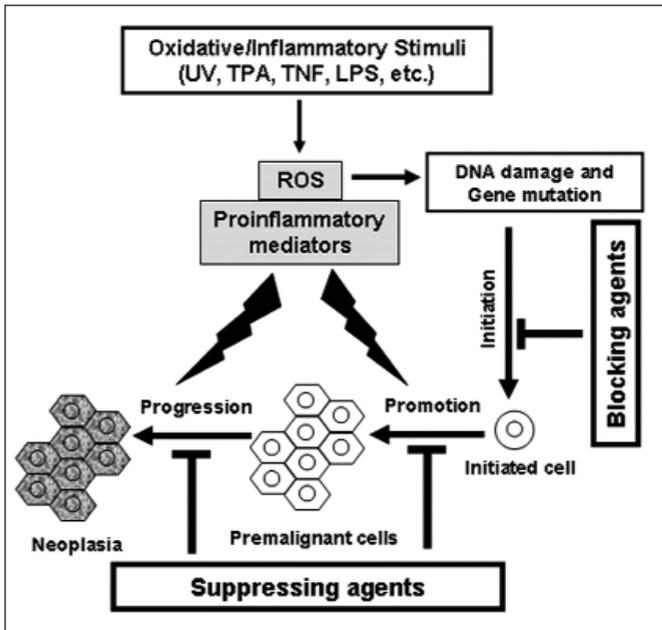


Figura 2.



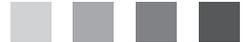
3. Nurses's health study: Interrelación entre el cáncer de mama y el consumo de vitaminas C, E y A. La muestra fue 89.494 mujeres entre 34 y 59 años, sin cáncer diagnosticado. En este estudio prospectivo se recogieron datos en un cuestionario que se inició en el año 1980 y se actualizó cada dos años. La revisión se realizó entre los años 1984 y 1988. Se correlacionó el consumo de vitaminas en alimentos en cinco percentiles, así como suplementos. Grandes aportes de vitaminas C y E no protegen frente al cáncer de mama. El escaso aporte de vitamina A puede incrementar el riesgo de cáncer de mama. Los suplementos de vitamina A se limitarían a mujeres con escasa ingesta de esta vitamina. Se continuó el estudio correlacionando consumo de cigarrillos,

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y DISCUSIÓN

1. Estudio ATBC: Como prevención primaria, se efectuó sobre 29.133 fumadores finlandeses a los que se le administró 50 mgs/día de vitamina E y 20 mgs de betacarotenos en diferentes tipos de cáncer. Se realizó un seguimiento durante 5-8 años. Los resultados revelaron que se produjo un 18% de incremento de cáncer de pulmón con betacarotenos, pero no se observó ninguna relación con tocoferol (vitamina E).

El estudio concluye que no hay disminución en la incidencia de cáncer de pulmón entre varones fumadores tras el periodo de suplementación con betacaroteno o alfatocoferol. De hecho, este ensayo plantea la posibilidad de que estos suplementos en realidad puede tener efectos nocivos, así como beneficiosos (13).

2. Estudio CARET: Como prevención primaria de cáncer de pulmón, se administró 30 mgs/día de betacaroteno + 25.000 UI/día de vitamina A. Se aplicó en una muestra de 18.314 fumadores, exfumadores y trabajadores expuestos a asbesto estadounidenses. Se hizo un seguimiento durante cinco años. El resultado concluyó que había un incremento de cáncer pulmón con betacaroteno y mayor con vitamina A, 28 % (14).



cáncer de pulmón y antioxidantes en la dieta. Las conclusiones revelaron que el riesgo de cáncer de pulmón aumentaba con el número de paquetes/año y la edad de inicio del hábito tabáquico. El consumo de betacaroteno no modificó el riesgo de cáncer en y el consumo de 5 o más zanahorias a la semana evidenció una disminución en el riesgo de cáncer de pulmón. $RR = 0,4$, pero las modificaciones dietéticas no pueden ser un sustituto del abandono del tabaquismo. Se hizo un seguimiento durante 15 años (15) (16).

4. Evolución de la mortalidad por cáncer de colon y estómago de emigrantes japoneses en Estados Unidos:

En la primera generación de emigrantes se mantuvieron los porcentajes de cáncer de estómago/colon respecto a su país de origen. Pero en la segunda generación los porcentajes se asemejaron a los de país de destino (17) (18). "Fig-3". El estudio concluye que existe una relación entre los hábitos alimentarios y la expresión de cáncer asociados a los mismos.

5. Western Electric Company

Study: Se estudiaron a 1556 empleados, administrándoles dietas con alimentos ricos en vitamina C y betacarotenos. Se comparó la evolución en tertiles altos y bajos. 138 y 66 mgs/día de vitamina C, 5,3 y 2,3 betacarotenos/día (19). Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que el consumo de alimentos ricos en vitamina C y beta-caroteno reduce el riesgo de muerte en hombres de mediana edad.

6. Lyon Diet Heart Study: Ensayo clínico randomizado con 605 pacientes durante 4 años. Estudio de dieta mediterránea vs dieta normal. Se observó una reducción de enfermedad y muerte por enfermedad cardíaca y cáncer con dieta mediterránea (20).

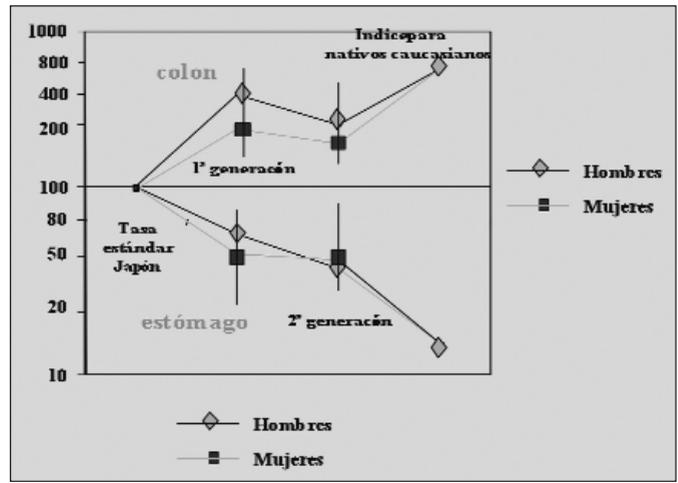
7. EPIC (Europe Prospective Investigation Cancer and Nutrition): Una asociación inversa muy pequeña entre la ingesta de frutas y verduras totales y riesgo de cáncer se observó en este estudio. Dada la pequeña magnitud de las asociaciones observadas, se debe tener precaución (21).

8. Estudio SUVIMAX: Suplementación combinada de antioxidantes a dosis bajas en 12.735 franceses. Intervención: B-caroteno, vitamina E, vitamina C, selenio, zinc. Disminución de la incidencia del cáncer y la mortalidad total en los hombres pero no en las mujeres. Concluyó que los alimentos ricos en antioxidantes producen menor índice de cáncer, que los diferentes mecanismos antioxidantes crean un ecosistema en equilibrio con efecto global potenciador, la suplementación de una sola vitamina o micronutriente a dosis elevadas puede ser perjudicial (22).

9. Estudio DORICA: En España en el año 2004, el 53% de la población entre 25 y 65 años se clasificó como sobrepeso u obesidad. La prevalencia de obesidad fue del doble que la de 1990. Es un estudio para factores de riesgo cardiovasculares en el que al encontrar elevada tasa de BMI-obesidad, se interfiere más riesgo de cáncer.

La evidencia epidemiológica actual muestra que la obesidad es un importante factor de riesgo de aparición del cáncer (23).

Figura 3. Evolución de la mortalidad por cáncer de colon y estómago de emigrantes japoneses en Estados Unidos.



10. Linxian Population: 30.000 adultos rurales chinos. Intervención: *B*-caroteno y vitamina E y selenio. Resultado: un 13% menos muertes por cáncer, un 9% menos de muertes en general. Conclusión: los suplementos de vitaminas y minerales de la dieta de adultos Linxian, en particular con la combinación de beta caroteno, vitamina E, y selenio, puede efectuar una reducción en el riesgo de cáncer en esta población (24).

11. Intervención en displasia gástrica en Colombia: *B*-caroteno, ácido ascórbico, anti-*H*: Resultado: 28,5% de regresión por encima de la tasa. CONCLUSIONES En la población de muy alto riesgo estudiado, el tratamiento eficaz. anti-*H* pylori y la suplementación dietética con micronutrientes antioxidantes pueden interferir con el proceso precanceroso, sobre todo mediante el aumento de la tasa de regresión de las lesiones precursoras del cáncer, y puede ser una estrategia eficaz para prevenir el carcinoma gástrico (25).

12. Meta-análisis los suplementos de antioxidantes y el cáncer gastrointestinal: “los antioxidantes aumentan la mortalidad general”. El selenio debe ser estudiado en ensayos aleatorios adecuados. El estrés oxidativo puede causar cáncer. El objetivo fue determinar si los suplementos antioxidantes reduce la incidencia de cáncer gastrointestinal y la mortalidad.

Métodos: Con la metodología de la Colaboración Cochrane, se revisaron todos los ensayos aleatorios que comparaban los suplementos antioxidantes con placebo para la prevención de los cánceres gastrointestinales. Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas y listas de referencias (febrero, 2003). Las medidas de resultado fueron la incidencia de los cánceres gastrointestinales, la mortalidad global y los efectos adversos. Los resultados se analizaron con el modelo de efectos fijos y de efectos aleatorios meta-análisis del modelo y se informaron como riesgo relativo con IC del 95% No se encontró evidencia de que los suplementos antioxidantes pueden prevenir los cánceres gastrointestinales, por el contrario, parecen aumentar la mortalidad general. El posible efecto preventivo del selenio debe ser estudiado en ensayos aleatorios adecuados (26).

13. Experimento “in vitro” con Squalene: Protegió a células de médula ósea humana de la toxicidad inducida por cisplatino. El squalene es un antioxidante isoprenoide con actividad citoprotectora “in vitro”. Los resultados apoyan el ensayo clínico de Squalene como un agente citoprotector contra la toxicidad inducida por cisplatino mediante daño oxidativo en el compartimento de células madre de la médula ósea (27).

NUTRIENTES Y CARCINOGENESIS

Ingesta de nutrientes con propiedades antioxidantes

La dieta tiene un papel muy importante en las enfermedades crónicas no transmisibles, tanto en su papel protector como de riesgo. El humo del cigarrillo y la dieta son los factores ambientales con mayor evidencia en la implicación del desarrollo de cáncer. Existe una relación entre el consumo de grasas saturadas y el incremento de cáncer de mama, entre otras muchas relaciones (28).

En un metanálisis que relacionaba dieta y cáncer de mama se concluyó que existe un efecto protector del consumo de frutas con alto contenido en vitamina C (29).

El retinol se ha implicado en la diferenciación celular y se ha relacionado su ingesta con la incidencia de cáncer (30). La investigación de Bjelke, concluye que la incidencia de cáncer pulmonar es mayor cuando el individuo tiene ingestas menores de vitamina A (31), a pesar de que otros estudios citados en este capítulo concluyen que la suplementación con vitamina A incrementan la incidencia del cáncer de pulmón. A los carotenoides y retinoides se les ha dado un papel importante como agentes quimiopreventivos de cáncer (32), estos, secuestran eficientemente



ROS. Los estudios prospectivos que relacionan la ingesta de carotenoides con la incidencia de cáncer pulmonar revelan el efecto protector de éstos, independientemente de los años de consumo de tabaco (33).

También se encontró un fuerte efecto protector cuando los sujetos consumían ensaladas de vegetales verdes, frutas y jugos de frutas de 5 a 7 veces por semana en comparación con ingestas menores a 3 veces por semana (34).

El efecto de los nutrientes antioxidantes ha sido evaluado en las 3 etapas del cáncer, iniciación, promoción y progresión, en el trabajo de revisión de Gester se evidencia la eficacia de la vitamina C, E y el *B*-caroteno en el proceso de carcinogénesis en donde se señala que estos nutrientes tienen función en la eliminación de carcinógenos, inhibición de pre carcinógenos y la reparación del daño al ADN (35).

El *B*-caroteno tiene efecto protector contra la promoción de una célula iniciada evitando su progresión. La función de la vitamina E y C también se ha investigado en esta fase; en el trabajo de Borek (36) se informa la capacidad de la vitamina E para evitar malignidad en células iniciadas con ozono, semejante al efecto protector de la vitamina C.

La evidencia favorece al consumo de frutas y verduras más que a la suplementación de nutrientes específicos, de 200 estudios donde se relaciona la ingesta de frutas y verduras (37), la vitamina C, E, carotenoides y la fibra son los principales componentes de la dieta con funciones cancerígenas preventivas, sin embargo no son los únicos constituyentes con estas propiedades, los flavonoides, índoles, monoterpenos, isotiacinatos aromáticos y compuestos órgano sulfurados parecen tener también importancia (38).

En estudios de intervención se han utilizado *B*-caroteno, vitamina E, alfa-tocoferol y vitamina C de manera individual o en combinaciones. En el trabajo realizado por Greenberg y col (39) se suplemento a 1805 sujetos con 50 mg de *B*-caroteno durante 5 años, durante este período no se observaron efectos en la incidencia de cáncer de piel no melanoma; el mismo periodo de tiempo se suplemento a 29,584 individuos con una combinación de *B*-caroteno, alfa tocoferol y selenio en población China, en la que se redujo un 21% la mortalidad de cáncer gástrico (40).

El estudio realizado por el grupo Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention (ATBC) en 29 133 hombres fumadores a quienes durante 6 años se les suplemento con alfa-tocoferol (50 mg), no se obtuvieron cambios en la incidencia de cáncer pulmonar pero si se presento un efecto protector en la incidencia de cáncer de próstata en el 34% de la población estudiada, mientras que la suplementación con 20 mg/día de *B*-caroteno incrementó un 18% la incidencia de cáncer pulmonar (41).

A la formación de N-nitrosaminas en el estomago se le ha relacionado con la incidencia de cáncer gástrico, si consideramos que la vitamina E y C actúan de forma sinérgica no favoreciendo la unión de nitritos con aminas, se podrá evitar la iniciación de las células gástricas. En un estudio de revisión reciente se informa que la suplementación de un antioxidante o una combinación de ellos, no reducen significativamente la incidencia de cáncer de esófago, colon, páncreas e hígado (42).

Ingesta de suplementos alimentarios antioxidantes

El *B*-caroteno es considerado una fuente segura de vitamina A, que no produce efectos tóxicos en altas dosis (43), estudios de toxicidad en animales el *B*-caroteno no es mutagénico, carcinogénico o teratogénico, solo se presenta hipercaroterodermia en pacientes tratados con fotosensibilidad.



La toxicidad de la vitamina E es muy baja (44) individuos con suplementación oral de 3 g/día durante 9 semanas no presentó efectos secundarios, solo en algunos casos existieron alteraciones gastrointestinales a dosis de 100 UI/día, la vitamina E puede exacerbar la coagulación sanguínea con deficiencia de vitamina K, por lo tanto está contraindicada en este tipo de padecimientos.

La suplementación de vitamina C en megadosis no tiene efectos secundarios en individuos con concentraciones séricas normales de Fe, sin embargo las altas concentraciones en reservas corporales de Fe están asociadas con un riesgo incrementado de cáncer (41), contraria a la afirmación de que la vitamina C, protege contra mutaciones se informa que esto no ocurre cuando el Fe está presente (42).

Para determinar los requerimientos de estos nutrientes se han realizado trabajos en donde se investigó cual es el efecto al someter a un individuo a condiciones de estrés, los resultados informan la presencia de disminución en las concentraciones séricas de vitaminas A, E, y vitamina C leucocitaria (43). Por lo tanto el concepto de la RDA para los nutrientes antioxidantes vitamina E, C y carotenoides debería ser revisado debido a que las recomendaciones para estos nutrientes están indicadas para prevenir deficiencias con un margen de seguridad, sin tomar en cuenta las necesidades extras provocados por exponerse a factores que ocasionen estrés oxidativo.

Introducción a la dieta en el paciente oncológico

No existen en la actualidad recomendaciones dietéticas basadas en la evidencia para los pacientes durante el tratamiento del cáncer. Las deficiencias nutricionales pueden ser consecuencia tanto de la enfermedad en si misma, o de los efectos secundarios de los tratamientos.

Una consecuencia del mismo proceso oncológico es la perdida de apetito y la caquexia tumoral, que supone un gran impacto en el estado físico, psicológico y social de los pacientes y, en definitiva, una repercusión en su calidad de vida. Se produce por una alteración del metabolismo, marcado por un incremento de la proteólisis y la lipólisis, disminuyendo la síntesis muscular de proteína, provocando finalmente una perdida de masa muscular y grasa (45) (46). El metabolismo de los hidratos de carbono presenta una disminución de la producción hepática de glucosa y el incremento de la actividad del ciclo de Cori, mientras que la sensibilidad insulínica de los tejidos periféricos está disminuida (45).

Estas alteraciones contribuyen a un aumento del gasto energético del paciente oncológico. Los tratamientos de este proceso como la cirugía (47) (48), quimioterapia (49) y radioterapia (50) producen síntomas adicionales: náuseas, vómitos, enteritis, mucositis y alteraciones en el sentido del gusto que repercuten negativamente sobre la ingesta y el estado nutricional (51) con la consiguiente perdida de peso y atrofia muscular.

En la mayoría de los casos, gran parte de los pacientes oncológicos se benefician de recomendaciones dietéticas generales con incremento del aporte calórico-proteico y específicas para el control y alivio de los síntomas, manteniendo así un adecuado estado nutricional y previniendo la malnutrición (52) (53). Sin embargo, es posible que dietas no controladas ricas en grasa y proteína de origen animal puedan presentar riesgos a largo plazo induciendo incrementos en factores de crecimiento tumoral y estimulando cambios en el comportamiento del sistema inmune que fomenten la proliferación celular y la aparición de metástasis. Estas hipótesis están sujetas a futuras investigaciones. En cualquier caso sigue vigente el consejo nutricional de una dieta equilibrada rica en fruta y vegetales.

El uso de los suplementos nutricionales con nutrientes inmunomoduladores tales como: ácidos grasos poliinsaturados n-3 (ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico) (54), arginina, glu-



tamina y nucleótidos (RNA, DNA), selenio (55), zinc (56) han demostrado buenos resultados en el mejoramiento de la función inmune (57), reducción de la respuesta inflamatoria, mejoramiento de la funcionalidad intestinal (58) de los síntomas y adicionalmente, la administración de éstas fórmulas puede contribuir al mejoramiento del estado nutricional (59) (60).

Alimentos y antioxidantes

En los alimentos de origen vegetal se encuentran ciertas moléculas con capacidad de neutralizar los efectos de los radicales libres: vitaminas, carotenoides, flavonoides y polifenoles.

Mediante técnicas químicas es posible determinar la capacidad antioxidante de los alimentos “in vitro”. Entre estas técnicas la denominada **ORAC** (Capacidad de Absorción de Radicales de Oxígeno) mide el grado de inhibición de radical peroxi-oxidación inducida por los compuestos de interés en un entorno químico determinado.

Los datos de la capacidad antioxidante de los alimentos obtenidos por métodos de laboratorio no pueden extrapolarse a organismos vivos y aunque sirven de referencia no hay evidencia científica suficiente de los efectos positivos sobre la salud.

Por este motivo tampoco se recomienda al del uso de suplementos conteniendo algunas de estas moléculas.

A pesar de la controversia que se pueda generar en cuanto a métodos de medición de la capacidad antioxidante de los alimentos, cabe destacar que los estudios epidemiológicos que soportan las recomendaciones de determinadas dietas, como “**la dieta mediterránea**” suelen coincidir con alimentos de elevados índices ORAC.

Sin embargo, algunos de los estudios presentados demuestran importante heterogeneidad metodológica relacionada con las condiciones de los sujetos (sexo, edad, IMC, estado de salud, uso de fármacos, hábito tabáquico, entre otros) y además, existe variabilidad en el tipo de intervención realizada (dosis y tiempo de suplementación, contenido de polifenoles y carotenoides, características de los patrones dietéticos y tiempo de las intervenciones dietéticas), lo que dificulta su interpretación. Tales diferencias pueden ser determinantes en unos resultados todavía controvertidos, sobre el papel beneficioso de la dieta sobre el estrés oxidativo, además de algunas enfermedades crónicas (cáncer, obesidad, hipertensión, diabetes, aterogénesis, entre otras), requiriéndose investigaciones adicionales. No obstante, los estudios centrados en diseños metodológicos más consolidados, como los ensayos clínicos aleatorizados, cruzados y controlados, además de los metaanálisis, constituyen herramientas notables en la búsqueda de hallazgos que aportan un mayor nivel de evidencia científica acerca de la influencia de la dieta sobre marcadores de estrés oxidativo y sus implicaciones sobre la salud humana (61).

CONCLUSIONES

Entendemos que hay evidencias suficientes para potenciar los hábitos dietéticos con consumo de nutrientes antioxidantes dentro de los márgenes seguridad, tanto en prevención primaria como secundaria y terciaria del cáncer.

Existe evidencia de que la ingesta de antioxidantes reduce el riesgo para ciertos cánceres desde la iniciación, hasta la progresión y aparición de metástasis. Esto ha dado lugar al uso de suplementos dietéticos con antioxidantes, como agentes preventivos, se han utilizado de forma aislada o en combinación, durante tiempos cortos e incluso a largo plazo.

Pese a tantas investigaciones sobre el tema no está claro el efecto específico del uso de suplementos dietéticos con antioxidantes, ni se han establecido dosis efectivas para prevenir un proceso de



Tabla 2. Tablas de recomendaciones diarias alimentos protectores de cáncer (62).

Consumo diario recomendado de alimentos con propiedades antioxidantes	
Coles de Bruselas	½ taza
Verduras crucíferas (broccoli, coliflor, repollo)	½ taza
Cebollas, chalotas	½ taza
Espinacas, berro	½ taza
Soja	½ taza
Frambuesas, moras	½ taza
Arándanos secos	½ taza
Uvas	½ taza
Zumo de cítricos	½ taza
Ajo	2 dientes
Pasta de tomate	1 cuchara sopera
Semillas de lino	1 cuchara sopera
Cúrcuma	1 cuchara de té
Pimienta negra	½ cuchara de té
Chocolate negro (mínimo 70% de cacao)	40 gramos
Té verde	3 veces (250 ml)
Vino tinto	1 vaso

Béliveau, R, Gringas, D. Can Fam Physician 2007, 53: 1905-1911 (62).

iniciación de cáncer por grupos de edad y estados de riesgo. Lo que sí está claro y recomendable es evitar la ingesta de ciertos alimentos o la exposición carcinógenos.

El hecho de que consumir en nuestra dieta al menos 5 raciones de vegetales garantiza un aporte adecuado de moléculas, vitaminas y minerales con propiedades antioxidantes, además de fibra dietaria.

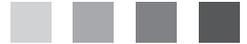
Como recomendación complementaria sería adecuado consumir aquellos alimentos con mas poder antioxidante o capacidad de neutralizar radicales libres (Unidades ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity), como las frutas rojas (3000-5000 unidades ORAC), remarcando que estos datos de medición en laboratorio, no pueden extrapolarse a organismos vivos, pero suelen coincidir con las recomendaciones de dieta mediterránea,

A título orientativo presentamos las recomendaciones de consumo diario de alimentos con propiedades antioxidantes en prevención de cáncer, **Tabla-2** (62), así como los principales sitios de actividad de los alimentos antioxidantes, **Tabla-3** (63).

Tabla 3. Principales sitios de actividad de los alimentos antioxidantes en prevención de cáncer (63).

Principales sitios de actividad de los alimentos antioxidantes					
	Reducen carcinogénesis	Inhiben crecimiento celular	Muerte celular	Anti angiogénesis	Estimulan inmunidad
Té verde		X		X	
Cúrcuma		X	X	X	X
Soja		X	X	X	
Crucíferas	X	X	X		
Ajo y cebollas	X	X	X		
Uvas y frutos rojos	X	X	X	X	
Cítricos	X	X			X
Tomate		X			
Omega-3		X		X	X
Chocolate		X			

(Modificado de Béliveau, R., Gringas, D. 2006. Food to Fight Cancer. DK, New York) (63).



BIBLIOGRAFÍA

1. Gutteridge, JMC. 1993. Free radical in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free Radic Res Commun.* 19:141-158.
2. Borek, C. 1991. Free radical processes in multi-stage carcinogenesis. *Free Radic Res Comm.* 12:745-750.
3. Valko, M, M Izakovic, M Mazur, CJ Rhodes and J Telser. 2004. Role of Oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* 266:37-56.
4. Storz, P. 2005. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci.* 10:1881-1896.
5. McEligot, AJ, S Yang and FL Meyskens Jr. 2005. Redox regulation by intrinsic species and extrinsic nutrients in normal and cancer cells. *Annu Rev Nutr.* 25:261-295.
6. Borek, C. 2004. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther.* 3:333-341.
7. Mataix Verdú J. *Nutrición y Cáncer. Alimentación Humana.* 2005. Vol 2.1315-337.
8. Lybarger JA, Spengler RF, DeRosa CT, editores. *Priority health conditions: An integrated strategy to evaluate the relationship between illness and exposure to hazardous substances.*
9. Atlanta: Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades; 1993. p. 61.
10. World Cancer Reserch Fund-American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington DC: AICR, 2007.
11. Mataix J. *Nutrición y Alimentación Humana. ERGON* 2002.
12. Surh, Y.-J. *et al.* Redox-sensitive transcription factors as prime targets for chemoprevention with anti-inflammatory and antioxidative phytochemicals. *J. Nutr.* 2005;135:2993S-3001S.
13. The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group ***N Engl J Med* 1994; 330:1029-1035.**
14. Omenn, *et al.* Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 1996; 334:1150-1155.
15. David J. Hunter, JoAnn E. Manson, Graham A. Colditz, Meir J. Stampfer, Bernard Rosner, Charles H. Hennekens, Frank E. Speizer, and Walter C. Willett Prospective Study of the Intake of Vitamins C, E, and A and the Risk of Breast Cancer ***N Engl J Med* 1993; 329:234-240.**
16. Speizer et al Prospective study of smoking antioxidant intake and lung cancer in middle aged women (1999). *Cancer Causes Control* 10, 475-482.
17. Henderson BE, Kolonel LN, Dworsky R, Kerford D, Mori E, Singh K, Thevenot H. Cancer incidence in islands of the Pacific. *J Natl Cancer Inst* 1985;69:73-81.
18. Kolonel LN, Hinds MW, and Hankin JH. Cancer patterns among migrant and native-born Japanese in Hawaii in relation to smoking, drinking, and dietary habits. In: Gelboin H.V. et al., eds. *Genetic and environmental factors in experimental and human cancer.* Tokyo: Japan Sci Soc Press 1980:327-340.
19. Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, Tangney C, Stamler J: Dietary vitamin C and beta-carotene and risk of death in middle-aged men. The Western Electric Study (1995) *Am J Epidemiol*, 142: 1269-78.
20. De Lorgeril et al (1998), Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med* 158: 1169-70.
21. Fruit and Vegetable Intake and Overall Cancer Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) *J Natl Cancer Inst* 2010;102:529-537.
22. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briançon S. *Arch Int Med* 2004 Nov 22;164(21):2335-42.
23. *Obesidad y riesgo cardiovascular: Estudio Dorica J. Aranceta.* Madrid. Medica Panamericana. 2003 ISBN 84-7903-883-7.
24. Nutrition Intervention Trials in Linxian, China: Supplementation With Specific Vitamin/Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease-Specific Mortality in the General

BIBLIOGRAFÍA

- Population JNCI J Natl Cancer Inst (1993) 85(18): 1483-1491.
25. Quimioprevención de la displasia gástrica: ensayo aleatorio de los suplementos de antioxidantes y la terapia anti-*Helicobacter pylori*. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R Journal of the National Cancer Institute 2000.
 26. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C Lancet 2004 Oct 2-8;364(9441):1219-28.
 27. Das y cols., (2003): *In vitro* cytoprotective activity of squalene on a bone marrow versus neuroblastoma model of cisplatin-induced toxicity: European Journal Cancer, Vol 39:2556-2565.
 28. Tannenbaum, A and H Silverstone 1953. Nutrition in relation to cancer. Adv Cancer Res.1: 451-501.
 29. Howe GR, T Hirohata, TG Hislop, JM Iscovich, JM Yuan and K Katsouyanni 1990. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. J Natl Cancer Inst. 82:561-569.
 30. De Luca, L, N Maestri, F Bonanni and D Nelson 1972. Maintenance of epithelial cell differentiation: The mode of action of vitamin A. Cancer. 30:1326-1331.
 31. Bjelke, E. 1975. Dietary vitamin A and human lung cancer. Int J Cancer.15:561-565.
 32. Moon, RC. Comparative aspects of carotenoids and retinoids as chemopreventive agents for cancer. J Nutr 1989;119:127-134.
 33. Shekelle, RB, M Lepper and S Liu 1981. Dietary vitamin A and risk of cancer in the western electric study. Lancet. 2:1186-1190.
 34. Wang, LD and EC Hammond 1985. Lung cancer, fruit, green salad and vitamin pills. Chin Med J. 3:206-210.
 35. Gerster, H. 1995. Beta- caroteno, vitamin E and vitamin C in different stages of experimental carcinogenesis. Eur J Clin Nutr. 49:155-168.
 36. Borek, C. 2004. Dietary antioxidants and Human Cancer. Integr Cancer Ther. 3:333-341.
 37. Block, G, B Patterson and A. Subar 1992. Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiologic evidence. Nutr Cancer 18:1-29.
 38. Wattenberg, LW 1992. Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. Cancer Res 52:2085S-2091S.
 39. Greenberg, ER, JA Baron, TA Stukel, MM Stevens, JS Mandel and SK Spencer SK. 1990 A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin, The skin cancer prevention study group. N Engl J Med 323:789-795.
 40. Blot, WJ, JY Li, PR Taylor, W Guo, S Dawsey and GQ Wang 1993. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, disease specific mortality in general population. J Natl Cancer Inst 85:1483-1491.
 41. The alpha-tocopherol beta carotene cancer prevention study group 1994. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. New Engl J Med 330:1029-1035.
 42. Ebell, MH. 2005. Efficacy of antioxidants in GI cancer prevention. Am Fam Physician.71: 465-466.
 43. Bendich, A. 1988. The safety of B- carotene. Nutr Cancer. 11:207-214.
 44. Lin, DJ. 1983. Free Radicals and Disease Prevention: what you must know. Keats Publishing, INC Press, Connecticut, EUA.
 45. Delano M. J., Moldawer, L. L. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. Nutr Clin Pract 2006; 21:68-81.
 46. Fearon KC, Moses AG. Cancer cachexia. Int J Cardiol 2002; 85:73-81.
 47. Heys, S. D, Schofield, A. C, Wahle, K. W, Garcia-Caballero, M. Nutrition and the surgical patient: triumphs and challenges. Surgeon 2005; 3:139-144.
 48. Kiyama T, Mizutani T, Okuda T, Fujita I, Tokunaga A, Tajiri T, Barbul A. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. J Gastrointest Surg 2005; 9:313-319.



BIBLIOGRAFÍA

49. Bergkvist K, Wengstrom Y. Symptom experiences during chemotherapy treatment-With focus on nausea and vomiting. *Eur J Oncol Nurs* 2006; 10:21-29.
 50. Guren MG, Tobiassen LB, Trygg KU, Drevon CA, Dueland S. Dietary intake and nutritional indicators are transiently compromised during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:113-119.
 51. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9(Supl. 2):S51-63.
 52. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003; 67:213-220.
 53. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12: 246-252.
 54. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26:24-30.
 55. Sieja K, Talerczyc M, Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 320-327.
 56. Riparanti C, Zecca E, Brunelli C, et al. A randomized controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate in cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer* 1998;82: 1938-1945.
 57. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002; 132: 805-814.
 58. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:389-397.
 59. Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:216-222.
 60. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J, Goedhart A, Lundholm K, Nitenberg G, Stratton R. J. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28:5-23.
 61. Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in Humans. K.B.F. Barbosa. J. Bressan. M.A. Zulet. J.A. Martínez. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2008; 31 (3): 259-280.
 62. Béliveau, R; Gringas, D. Role of nutrition in preventing cancer *Can Fam Physician* 2007, 53: 1905-1911.
 63. Béliveau, R; Gringas, D. *Food to Fight Cancer* 2006. DK, New York.
-

Próstata y dietas. Evidencias de su papel en la prevención del cáncer

Ruiz de la Roja, J. C.



Próstata y dietas. Evidencias de su papel en la prevención del cáncer

Ruiz de la Roja, J. C.

Instituto Urológico Madrileño.

Ruiz de la Roja, Juan Carlos

Médico Especialista en Urología. Jefe de Servicio de Urología del Hospital Santa Cristina (Madrid). Director del Instituto Urológico Madrileño. Profesor Asociado de Medicina en la Universidad Europea de Madrid. Miembro de la Asociación Española de Médicos Escritores.

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en el varón, no en vano el año pasado se diagnosticaron en nuestro país 22.000 cánceres y fallecieron alrededor de 6000 varones por este motivo. Lo que significa que uno de cada 10 varones serán diagnosticados de esta enfermedad a lo largo de su vida. Las cifras son aún más altas en EE.UU, allí se descubre este tipo de tumor a 1 de cada 6 varones, y fallecen anualmente algo más de 30.000 hombres.

La gran mayoría de estos tumores se diagnostican a partir de los 65 años, pero últimamente cada vez con más frecuencia estamos descubriendo cánceres a una edad más temprana, y eso hace que reflexionemos sobre las verdaderas causas que pueden justificar esta alteración en la estadística.

Son varios los factores implicados en el desarrollo del cáncer de próstata como son: la herencia, ya que se ha visto que hasta en el 10% de los casos la genética es determinante. La incidencia es mayor si tenemos varios familiares cercanos que han desarrollado la enfermedad, y también en el supuesto de que el diagnóstico de cáncer de próstata se haya producido en el familiar antes de los 50 años.

Otro factor claro es la implicación de la testosterona en este cáncer, ya que se ha podido comprobar que si castráramos a un varón a los 14 años, ninguno de ellos desarrollaría este tipo de tumor con el paso de los años. Si tenemos en cuenta que los testículos producen el 95% de la testosterona, podremos comprender dicha implicación.

Correspondencia: Juan Carlos Ruiz de la Roja. jc@institutourolologico.es

Hay un motivo que cada vez está más en estudio y es cómo puede afectar la dieta en el desarrollo del cáncer de próstata.

Así se ha comprobado que en los países asiáticos el cáncer de próstata es prácticamente inexistente, mientras en los países occidentales el cáncer de próstata es el más prevalente en el varón.

Si evaluamos este hecho se nos podría venir de inmediato a la cabeza que la raza sería determinante, pero no es así ya que se ha demostrado que cuando los asiáticos se trasladan a vivir a EE.UU, que es el primer país del mundo en incidencia de cáncer de próstata y pasan un periodo mínimo de 10 años, las posibilidades de que ese varón desarrolle el tumor es equiparable a la tasa esperada para cualquier otro ciudadano americano.

Si a esto le añadimos que se han examinado próstatas obtenidas en autopsias realizadas a varones de 40 años que han muerto por otra circunstancia que no es la tumoral, y se ha observado que tanto en los hombres occidentales como en los asiáticos podemos encontrar células cancerosas microscópicas, pero con una peculiaridad, sólo los hombres occidentales tienen altas probabilidades de desarrollar un cáncer clínico, mientras que en los asiáticos esto es muy excepcional.

Todo ello justifica aún más, que tiene que haber un factor determinante que promueve el crecimiento de este tipo de tumores, y básicamente la dieta es lo que varía de una forma sustancial entre los varones occidentales y los asiáticos.

Actualmente sabemos que la alimentación es determinante en muchos tipos de tumores en el ser humano, así se ha concluido que el 35% de los cánceres puede desarrollarse en base a los hábitos dietéticos que ha seguido durante su vida el sujeto.

Los cánceres en los cuales parece ser que la alimentación puede ser más determinante son: los de aparato digestivo (colón, estómago y páncreas), los de mama y los de próstata.

En los países de occidente se abusa mucho de las grasas saturadas, sobre todo de las que van contenidas en la carne roja, pues bien se ha visto que las posibilidades de desarrollar cáncer de próstata en los varones que abusan del consumo de este tipo de grasas, puede duplicarse respecto de los hombres que consumen una dieta baja en este tipo de grasas.

La explicación que se da a este hecho, es que el aumento de la concentración de grasas saturadas son determinantes para que se eleven los niveles séricos de andrógenos, y a su vez esta hormona es uno de los promotores necesarios para el desarrollo del cáncer de próstata.

Eso sería uno de los motivos que puede justificar, la baja tasa de este tipo de tumores en los asiáticos, ya que en ese continente dentro de los hábitos nutricionales las grasas saturadas están totalmente desterradas.

También se ha podido comprobar que cuando en la dieta existen altos niveles de grasa, se estimula más fácilmente la proliferación de las células de cáncer de próstata, tanto a nivel in vitro como in vivo.

Por otro lado se ha podido demostrar que la obesidad es un factor de riesgo para que se pueda desarrollar un cáncer de próstata, mama y colón.

Por un lado se ha comprobado que los marcadores de estrés oxidativo se incrementa en estos sujetos, y esos radicales libres son determinantes en la promoción del cáncer.

También se ha constatado que un varón que ha sido operado de cáncer de próstata, tiene más posibilidades de que su tumor vuelva a recidivar si el paciente tiene una obesidad extrema, lo



que significa que el tipo de dieta que tome un paciente puede ser fundamental no sólo para el inicio del cáncer sino también para la posible evolución del propio tumor.

El Selenio es un oligoelemento que se encuentra en pescados, aves y derivados vegetales, pues bien, se ha visto que el Selenio es determinante en el funcionamiento de muchas enzimas antioxidantes, y por tanto puede ser un compuesto importante a la hora de intervenir en la disminución del desarrollo del cáncer de próstata.

De hecho se hizo un estudio en el cual a varones que padecían un tumor en la piel, se les proporcionaba suplementos de Selenio a unas dosis de 200 microgramos al día, y se hizo un seguimiento durante cuatro años y medio. Curiosamente este compuesto no tuvo ninguna repercusión sobre el cáncer de piel, pero sin embargo la incidencia de Cáncer de próstata se redujo en más del 60% de esos pacientes, respecto de los que tomaron un placebo.

Parece ser que el Selenio actuaría inhibiendo importantes pasos iniciales de la carcinogénesis, además de poder inducir una detección en el ciclo celular, provocando una disminución en la proliferación tumoral y estimulando la apoptosis.

Se ha comprobado que las nueces del Brasil es el alimento que más contenido en Selenio contiene, y es porque este fruto crece en este país en un terreno donde el suelo tiene una gran cantidad de Selenio, con lo cual el fruto se impregna de lo que contiene el suelo. Por eso una de las recomendaciones para llegar a la dosis adecuada sería consumir un par de estas nueces diarias.

La vitamina E es una vitamina liposoluble, que tiene la característica de comportarse con un gran poder antioxidante sobre las membranas celulares.

Se ha podido comprobar que la forma más activa de vitamina E es el alfa tocoferol, ya que posiblemente podría intervenir en la detención del ciclo celular y además se ha visto, que puede tener una cierta actividad antiandrogénica directa.

Se realizó un estudio en varones fumadores con edades comprendidas entre 50-70 años, para ver como el consumo de vitamina E podría influir sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón, y realmente lo que se descubrió fue que lo que sí había era una reducción de alrededor del 32% en la incidencia de cáncer de próstata, en aquellos hombres que habían recibido dicha vitamina.

Hay otros estudios que han demostrado que si asociamos en nuestra dieta alimentos ricos en selenio y en vitamina E, se podría potenciar la acción de ambos en aras de la prevención del cáncer de próstata, algo que debemos tener en cuenta si queremos descifrar las posibles fórmulas de prevención del cáncer de próstata.

Parece ser que la cantidad más adecuada para que produjera dicho beneficio sería entre 400-800 U.I. al día, teniendo en cuenta que la mejor absorción de esta vitamina es en un medio lipídico.

Uno de los alimentos más ricos en vitamina E es el aceite de oliva, aunque también hay que tener en cuenta frutos secos como son las almendras y las nueces, y determinados pescados como son el bonito, caballa y salmón, todos ellos tienen niveles altos de vitamina E. También son ricos en este producto los cereales que habitualmente se consumen en el desayuno, así como determinadas frutas como son el aguacate y la uva.

Hay estudios que también avalan que las semillas de soja, que son una fuente concentrada de isoflavonas con actividad estrogénica débil, tiene un componente llamado genisteína que se ha comprobado que inhibe el crecimiento de las células epiteliales, tanto las benignas como las malignas, reduciendo el crecimiento tumoral.

Esto podría explicar porque las tasas tan bajas de cáncer de próstata en varones asiáticos, ya que ellos consumen soja a diario así como determinados derivados como son el tofu y la salsa de soja.

Parece ser que las isoflavonas de la soja se podrían unir de una forma laxa a los receptores androgénicos de la próstata, interfiriendo en su actividad, y por tanto reduciendo las posibilidades de desarrollar un tumor en dicha glándula.

Además la genisteína que sería el principio activo más importante de la soja, es el compuesto que influiría de una forma más determinante a la hora de impedir el desarrollo de estos tumores, parece ser que podrían actuar modulando los factores de crecimiento e inhibiendo la angiogénesis necesaria para que el tumor pueda seguir creciendo.

El arroz es otro alimento rico en isoflavonas, y se ha visto que puede ser el motivo por el cual un alto consumo tiene una relación inversa con la incidencia de cáncer de próstata.

De hecho en Finlandia que es uno de los países del mundo con más prevalencia de cáncer de próstata, curiosamente se ha visto que justamente en el noreste del país que es la zona donde más arraigado tienen el consumo de este cereal en su dieta, la incidencia de este tumor es mucho menor que en el resto de las regiones que componen Finlandia.

Algo similar podría ocurrir en los países asiáticos donde el consumo de arroz es diario, y además lo toman junto con la soja para que así se complete el arco de aminoácidos que ingiere el sujeto y por tanto la dieta sea aún mucho más completa. En este caso el consumo de isoflavonas es muy abundante, lo que podría justificar que ambos alimentos ayuden a la prevención del cáncer de próstata en los varones de ese continente.

El tomate y sus derivados, también tienen su protagonismo a la hora de poder reducir la incidencia del cáncer de próstata en relación a su consumo. De hecho se ha visto que el licopeno que contiene el tomate sería clave en este proceso, recordemos que el licopeno es el pigmento que da el color rojo al tomate, y se ha comprobado que este compuesto tiene un altísimo poder antioxidante.

Se ha podido demostrar que el consumo elevado del tomate y por ende de licopeno puede reducir el riesgo de sufrir un cáncer de próstata, ya que se ha visto que este principio activo puede inhibir tanto el crecimiento de las células epiteliales prostáticas benignas como las malignas tanto en estudios in vitro.

Se ha observado que el licopeno tiene una gran apetencia por la próstata, y debido a su carácter antioxidante es lo que justificaría la reducción en las posibilidades de que se desencadene un cáncer de próstata.

También existe la evidencia científica de que el licopeno se absorbe mucho mejor en el organismo si va disuelto en un medio aceitoso, lo que explicaría que las salsas de tomate o productos como el *ketchup* sean la mejor fórmula para consumir este tipo de productos, debido que al conseguir una mayor circulación del licopeno en el torrente sanguíneo habría muchas más posibilidades que este elemento termine distribuyéndose sobre próstata, y allí pueda actuar sobre las células prostáticas, inhibiendo el desarrollo del tumor.

La dosis más adecuada para conseguir el efecto deseado es de entre 3 y 7 miligramos de licopeno, lo que supondría consumir unos 300cc de zumo de tomate al día o entre dos y cuatro raciones de salsa de tomate a la semana.

Otro producto que se está investigando su potencial en la prevención del cáncer de próstata es el té verde, debido a que tiene un compuesto llamado epigallocatequina-3-galato que es un polifenol que tiene un gran carácter antioxidante.



Parece ser que esta catequina podría inducir apoptosis en las células tumorales, y a su vez podría inhibir el crecimiento del cáncer de próstata.

También se ha comprobado que los beneficios del té verde se multiplican cuando además se consumen productos como son la soja, lo que podría explicar porque el consumo de ambos productos en los países asiáticos podrían ser una de las piedras angulares que puede justificar la tasa tan baja de cáncer de próstata en los varones de ese continente.

Una vitamina que está últimamente siendo estudiada respecto a su relación con la reducción de cáncer de próstata es la vitamina D, ya que se ha podido comprobar que puede inhibir la proliferación tumoral, y se ha observado que las células prostáticas tienen receptores para dicha vitamina.

Como sabemos para que haya una buena síntesis de vitamina D es necesario que haya una cierta exposición solar, de hecho eso podría justificar porque en países del norte de Europa donde tienen poco sol los hombres soportan altas tasas de cáncer de próstata, y en todos ellos los niveles de vitamina D en sangre son muy bajos.

Sin embargo en los países mediterráneos, donde abundan las horas de sol, las probabilidades de padecer un tumor de estas características son inferiores, habiéndose observado que en los hombres que residen en estas latitudes los niveles de vitamina D en sangre son los adecuados.

También podría explicar porque en los varones de raza negra el cáncer de próstata es superior a la raza blanca, y es que los hombres de color al no sintetizar adecuadamente la vitamina D debido a la gran cantidad de melanina que tienen en su piel, podría justificar los niveles tan bajos de esta vitamina, y a su vez esto favorecería una mayor posibilidad de desarrollar un cáncer de próstata.

El consumo medio de vitamina D adecuado varía según la edad pero puede rondar entre 200 U.I. y 600 U.I. Debemos tener en cuenta que los alimentos más ricos en esta vitamina se encuentran en los pescados grasos como son: el atún, bonito, caballa y salmón.

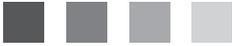
También hay varios estudios que han demostrado que la luteína, que se encuentra en gran cantidad en las verduras crucíferas, tiene un intenso papel antioxidante, y podría reducir en gran medida las posibilidades de que se desarrolle un cáncer de próstata.

Se ha evaluado varios estudios que demuestran que los varones vegetarianos tienen hasta un 70% menos posibilidades de desarrollar un cáncer de próstata, quizá la explicación sería que estos sujetos tienen disminuida la liberación nocturna de testosterona, y eso favorecería una mayor dificultad para que se desarrolle un tumor en dicha glándula, debido a la implicación tan directa que hay entre andrógenos y cáncer de próstata.

Lo que es incuestionable es que llama la atención que en países como China, el cáncer de próstata ocupa el número veinte dentro del ranking de tumores que afectan al hombre, y sin embargo en países como España o EE.UU. el tumor de próstata es el primero en frecuencia para los varones.

Cada vez hay más estudios que demuestran tanto in vivo como in vitro, que hay varios elementos de la dieta que pueden reducir las posibilidades de que un hombre desarrolle el tan temible cáncer de próstata.





BIBLIOGRAFÍA

Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. Hurst R, Hooper L. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 JUL; 96(1): 111-22.

Omega 3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. Gerber M. *Br. J. Nutr.* 2012 JUN; 107 Suppl 2: s228-39.

Human prostate cancer risk factors. Bostwick DG. *Cancer* 2004; 101:2371-2490.

Proliferative inflammatory atrophy of the prostate. De Marzo AM, Marchi VL. *Am. J. Pathol.* 1999, 155: 1985-1992.

Prostate cancer Chemoprevention by soy isoflavones. Akaza H. *Cancer* 2012 JUN 103(6) 969-75.

Chemoprevention of prostate cancer: an updated view. Klein Ea. *World J. Urol.* 2012 Apr. 30(2): 189-94.

Chemoprevention of prostate cancer: natural compounds antiandrogens and antioxidant. Ozten-Kandas N. *J Carcinog.* 2011 10:27.

Green and black tea intake in relation to prostate cancer risk among Singapore Chinese. Montague JA. *Cancer Causes Control.* 2012 Octbr: 23(10): 1635-41.

Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: on exploratory meta-analysis. Zheng J. *Nutr. Cancer* 2011:63(5) 663-72.

Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements. Van Popel H. *Cancer.* 2011:3: 91-100.

II. Avances en nutrición y dietética

Avances científicos sobre el papel de la grasa láctea en la alimentación

Fontecha Alonso, J.

Juárez Iglesias, M.



Avances científicos sobre el papel de la grasa láctea en la alimentación

Fontecha Alonso, J.; Juárez Iglesias, M.

Departamento de Bioactividad y Análisis de alimentos. Grupo Lípidos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) CSIC-UAM.

Fontecha Alonso, Javier

Investigador Científico del CSIC en el CIAL. Doctor en Ciencias por la UAM. Realiza investigaciones sobre la mejora de fracciones lipídicas de productos y derivados lácteos y su relación con la salud humana. Coordinador del proyecto Cyted: www.iberofun.org. (j.fontecha@csic.es)

Juárez Iglesias, Manuela

Profesora de Investigación del CSIC en el CIAL. Doctora en Ciencias Químicas por la UCM. Ha desarrollado su actividad investigadora en el campo de lípidos lácteos y alternativas para incrementar el perfil de ácidos grasos saludables de la grasa de leche. (m.juarez@csic.es)

RESUMEN

La leche y los productos lácteos siguen formando parte fundamental de las recomendaciones dietéticas saludables en todo el mundo, con una orientación específica de tres o más porciones al día, ya que su consumo implica elevar los niveles de múltiples nutrientes como minerales (calcio, potasio, magnesio, zinc), vitaminas (riboflavina, vitamina A, folato, vitamina D) y proteínas de elevada calidad nutricional. No obstante, en cuanto a la grasa láctea, se insiste en recomendar el consumo preferente de productos lácteos desnatados o con reducido contenido en grasa ya que en las últimas décadas se ha relacionado su consumo con un mayor riesgo en la incidencia de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, recientes estudios y revisiones científicas sugieren que no existen evidencias contrastadas que justifiquen mantener las recomendaciones de reducir el consumo de productos lácteos enteros en individuos sanos, ya que parecen aportar efectos beneficiosos para la salud del consumidor. Se ha documentado la presencia en grasa láctea de distintos componentes lipídicos y ácidos grasos bioactivos que pueden ejercer una importante actividad biológica. Cabe destacar el ácido **butírico**, el ácido

Correspondencia: Javier Fontecha Alonso. j.fontecha@csic.es.

linoleico conjugado (CLA), constituyentes de la membrana del glóbulo de grasa como fosfolípidos y **esfingolípidos**. Estos compuestos ofrecen un beneficio potencial de la salud humana y su aplicación comercial, en el desarrollo de alimentos funcionales, se orienta a la prevención de enfermedades crónicas.

INTRODUCCIÓN

La grasa figura entre los constituyentes importantes de la leche, en razón de aspectos económicos, nutritivos y por las características físicas y organolépticas que imparte a los productos lácteos.

Se presentan en forma de glóbulos, con un núcleo hidrofóbico, que consiste principalmente en triglicéridos (TAG), rodeados por una membrana compuesta mayoritariamente por fosfolípidos y glicoproteínas. En la composición de los lípidos de la leche figuran junto a los componentes mayoritarios TAG, otros lípidos simples (diglicéridos, monoglicéridos, ésteres de colesterol y ceras), lípidos complejos (mayoritariamente fosfolípidos), colesterol, antioxidantes (especialmente tocoferoles) y escualeno (**Tabla 1**). Los lípidos de la leche son además el vehículo de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K), de las que la leche es una buena fuente, así como carotenoides.

Tabla 1. Composición de los lípidos de la leche de vaca. (Valor mínimo y máximo en % de grasa).

Triglicéridos	97.0 – 98.0
Diglicéridos	0.3 – 0.6
Monoglicéridos	0.2 – 0.4
Acidos grasos libres	0.1 – 0.4
Fosfolípidos	0.2 – 1.0 ¹
Colesterol	0.3 – 0.4
Hidrocarburos	Trazas

¹ Incluye la esfingomiolina.
Datos tomados de Jensen (8).

Investigaciones realizadas durante los últimos años han dado lugar a un número creciente de publicaciones encaminadas a reconsiderar la significativa actividad biológica de algunos de los ácidos grasos presentes en la leche, en relación con la salud humana. En particular, cabe destacar la reconocida actividad del ácido linoleico conjugado (CLA) y otros constituyentes de la membrana del glóbulo de grasa como fosfolípidos y esfingolípidos (1-7).

Sin embargo, la grasa de leche presenta un alto contenido en ácidos saturados y colesterol, por lo que se ha desaconsejado su consumo de forma generalizada. No obstante, datos científicos obtenidos mediante meta-análisis y ensayos clínicos muy recientes, inciden en que no hay razones para mantener la recomendación de excluir el consumo de grasa láctea de la dieta de forma generalizada a toda la población, por no existir evidencia positiva de la asociación entre el consumo de productos lácteos y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (CVD), obesidad y diabetes tipo 2 (9-11).

En consecuencia, actualmente hay un proceso abierto de revalorización de la imagen de la grasa láctea, detectándose un creciente interés en todos aquellos aspectos que se refieren a los lípidos lácteos como fuente de ingredientes bioactivos, cuyo consumo puede aportar beneficios para la salud o la disminución del riesgo de enfermedades crónicas en humanos.

PERFIL LIPÍDICO DE LA GRASA LÁCTEA Y SU RELACIÓN CON LA SALUD HUMANA

La **tabla 2** recoge los principales ácidos grasos de las leches de vaca, oveja y cabra. Como se ha indicado anteriormente, la grasa láctea contiene un elevado contenido de ácidos grasos saturados (AGS), del orden del 60-70%, un 20-25% corresponden a ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)-con un 20-22% de ácido oleico (*cis*-9 C18:1) y un 1-4% a ácidos grasos *trans* (AGT)- y 3-5% de ácidos poliinsaturados (AGPI), en cuya fracción está incluido el ácido linoleico (*cis*-9, *cis*-12 C18:2) y el CLA. En la leche de las especies más difundidas para consumo hay diferencias



Tabla 2. Composición media de los ácidos grasos mayoritarios en leches de vaca, oveja y cabra (% del total de ácidos grasos).

Ácido graso	ESPECIE		
	Vaca ^a	Oveja ^b	Cabra ^c
C4:0	3,13	3,51	2,18
C6:0	1,94	2,9	2,39
C8:0	1,17	2,64	2,73
C10:0	2,48	7,82	9,97
C12:0	2,99	4,38	4,99
C14:0	10,38	10,43	9,81
<i>cis</i> -9 C14:1	1,08	0,28	0,18
<i>iso</i> C15:0	0,29	0,34	0,13
<i>anteiso</i> C15:0	0,5	0,47	0,21
C15:0	1,05	0,99	0,71
<i>iso</i> C16:0	0,22	0,21	0,24
C16:0	28,51	25,93	28,23
<i>cis</i> -9 C16:1	1,73	1,03	1,59
<i>iso</i> C17:0	0,55	0,53	0,35
<i>anteiso</i> C17:0	0,52	0,3	0,42
C17:0	0,73	0,63	0,72
C18:0	10,51	9,57	8,88
<i>cis</i> -9 C18:1	20,5	18,2	19,29
<i>trans</i> C18:1 (total)	4,25	2,9	2,12
<i>cis</i> -9 <i>cis</i> -12 C18:2	3,13	2,33	3,19
<i>otros</i> C18:2	1,03	0,88	0,7
<i>cis</i> -9 <i>cis</i> -12 <i>cis</i> -15 C18:3	0,59	0,63	0,42
CLA ¹	1,03	0,74	0,7
Total Saturados	64,97	70,65	71,96
Total Insaturados	27,56	22,41	23,18
Total Poliinsaturados	5,78	4,58	5,01

¹ Ácido Linoleico Conjugado.

Fuente: ^aJensen, Moate *et al.* (8, 12); ^bGoudjil *et al.* (13); ^cAlonso *et al.* (14).

notables en el contenido de algunos ácidos grasos, que influyen en el gusto de los productos elaborados (tal como el queso) sobre todo los ácidos caprílico (C8) y cáprico (C10) que puede ser de 2-3 veces mayor en las leches de oveja y cabra, que en leche de vaca.

La exclusiva presencia en grasa láctea de AGS de cadena corta, butírico (C4), caproico (C6) y de cadena media, caprílico y cáprico, que constituyen del 8 al 12 % del total, en leche de vaca, se ha demostrado que no tiene efecto sobre los niveles del colesterol en sangre (15). Además, la presencia de estos ácidos grasos, da lugar a un elevado contenido en TAG de cadena corta y

media, lo que favorece su punto de fusión más bajo. Estas diferentes propiedades químicas y físicas, frente a otras grasas animales saturadas, afectan de manera positiva su digestibilidad y favorece su biodisponibilidad. Además, los TAG de estos ácidos grasos de la dieta se hidrolizan en nuestro organismo, se absorben desde el intestino al sistema circulatorio sin re-síntesis de TAG y son empleados como fuente de energía rápida, por lo que tienen baja tendencia a acumularse en tejido adiposo (16, 17).

El principal componente en importancia de los AGS de cadena corta es el ácido butírico, ya que constituye entre un 2-5 % del total de ácidos grasos. Este ácido se ha descrito como un agente antitumoral, por inhibir el crecimiento en una amplia gama de líneas celulares de cáncer humano, sólo o en sinergismo con otros componentes de la dieta (18), por lo que no serían necesarias concentraciones plasmáticas muy elevadas para proporcionar un efecto beneficioso (17), así como por favorecer la apoptosis de células tumorales en animales de experimentación. Al igual que el ácido butírico, los ácidos caproico, caprílico y cáprico se encuentran casi exclusivamente en la grasa láctea. Además, para los ácidos de cadena corta caproico, caprílico y cáprico se han descrito actividades antibacterianas y antiviricas tanto en ensayos *in vitro* como en animales de experimentación. Además, se ha demostrado en estudios con niños de 1-2 años, que al ser alimentados con leche entera, sufrían 5 veces menos trastornos gastrointestinales que los alimentados con leche de reducido contenido en grasa.

Solo un tercio de los ácidos grasos presentes en la leche, correspondiente a los AGS: C12, C14 y C16 (ácidos láurico, mirístico y palmítico), podrían considerarse no saludables, si se produce un consumo excesivo (7). Estudios realizados para determinar el efecto de estos AGS de manera independiente, frente al que se considera el mejor indicador de enfermedad cardiovascular (CVD), colesterol total/HDL-colesterol, se ha documentado que el C12 se comporta de manera significativamente positiva, disminuyendo dicho indicador, el C14 también muestra una tendencia hacia su disminución y el C16 lo aumenta (4). Una explicación a las discrepancias encontradas entre los diferentes estudios, frente a los marcadores de CVD, puede ser debida al uso de fórmulas que incorporan grasas sintéticas, con ácidos grasos esterificados al azar.

El ácido esteárico (C18) presente en un 10-12%, es considerado neutro desde la perspectiva de la salud humana, aunque sin duda es tan efectivo para reducir el colesterol plasmático como el ácido oleico (C18:1), también presente en grasa láctea en concentraciones altas, como se ha indicado.

La grasa de leche tiene además ácidos metil-ramificados, sobre todo la leche de cabra, cuya relevancia se debe fundamentalmente a sus propiedades anticancerígenas descritas en cultivos de células tumorales, su influencia en el punto de fusión de la grasa láctea y por su utilidad en estudios clínicos como marcadores del consumo humano de grasa láctea, al no encontrarse en otras grasas animales (19).

Es de interés, asimismo, considerar la importante presencia de los AGPI linoleico (*cis*-9 *cis*-12 C18:2), y α -linoléico (*cis*-9 *cis*-12 *cis*-15 C18:3), con un 1-3% y 0,3-1% respectivamente, de reconocido efecto positivo para la salud cardiovascular. Por último, señalar que la grasa láctea es la principal fuente de CLA de nuestra dieta, considerado como un potencial agente anticancerígeno natural (6).

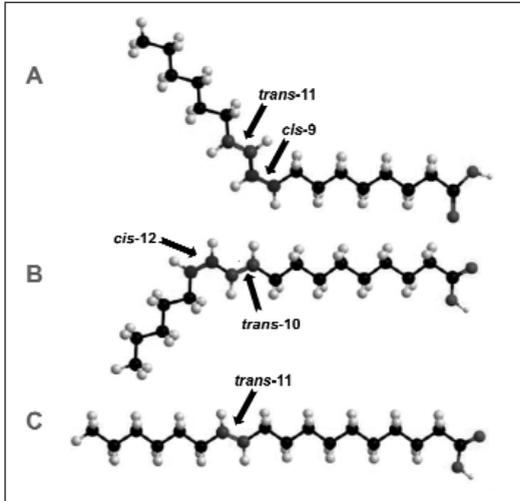
ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA)

Desde los primeros estudios que demostraban el efecto anticancerígeno del CLA, por la inhibición de tumores epiteliales en animales de experimentación, la investigación desarrollada en torno al CLA ha experimentado un crecimiento exponencial que se puede consultar en la página



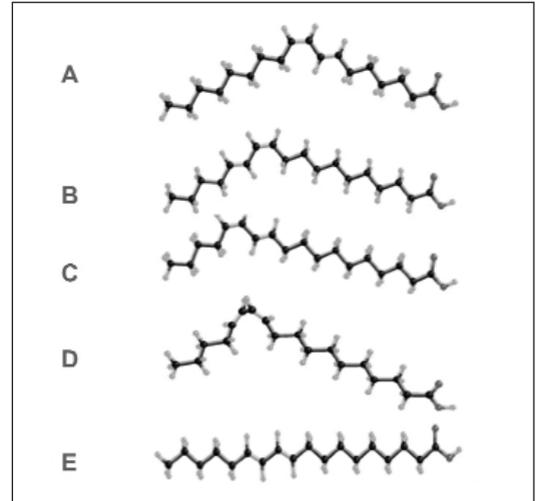
web: <http://fri.wisc.edu/clarefs.htm>). El CLA y en particular el isómero mayoritario *cis*-9 *trans*-11 C18:2, o ácido ruménico (RA) (**figura 1**) ha constituido el objetivo de multitud de estudios que determinan sus propiedades bioquímicas y fisiológicas (6).

Figura 1. Estructura química y geométrica de los principales isómeros de CLA y ácido vacénico.



A) *cis*-9 *trans*-11 C18:2 (ácido ruménico, RA) y B) *trans*-10 *cis*-12 C18:2, así como de C) ácido vacénico *trans*-11 C18:1, precursor del RA.

Figura 2. Estructura de isómeros minoritarios de CLA con actividad biológica reportada.



A) *trans*-7, *cis*-9 C18:2; B) *cis*-11, *trans*-13 C18:2;
C) *trans*-11, *cis*-13 C18:2; D) *cis*-11, *cis* 13 C18:2;
E) *trans*-10, *trans*-12 C18:2.

La información disponible sobre los efectos del CLA en el metabolismo de células cancerígenas en cultivos, así como su actividad anti-proliferativa y pro-apoptótica (20), hacen del CLA un potencial agente muy interesante para una posible terapia del cáncer. Así, un estudio prospectivo sugiere que una ingesta elevada de CLA mediante el consumo de productos lácteos con alto contenido en grasa, puede reducir el riesgo de cáncer colo-rectal (21). Se han documentado otros efectos potencialmente beneficiosos del CLA para la salud humana que provendrían de sus propiedades antiarterioescleróticas y antidiabéticas, su capacidad para disminuir la grasa corporal, favorecer la absorción de calcio y mejorar la respuesta inmunitaria (22, 23). Aunque la mayor parte de los estudios se han llevado a cabo con mezclas sintéticas equimoleculares de dos isómeros de CLA (*cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12), la mayoría de los efectos biológicos han sido atribuidos al RA. Si estas ventajas fisiológicas fueran trasladables a humanos, aumentos de CLA en la ingesta podrían repercutir positivamente sobre el valor nutricional de los alimentos que los contengan.

Así, Tricon y colaboradores (24) han demostrado que la incorporación a la dieta de personas sanas de una mezcla de isómeros de CLA (*cis*-9, *trans*-11 y *trans*-10, *cis*-12) afecta de forma positiva a la relación de los lípidos plasmáticos, especialmente el isómero *cis*-9, *trans*-11, el responsable de una reducción significativa en la concentración de colesterol total y de TAG. El papel del isómero *trans*-10, *cis*-12 en los ensayos realizados no parece ser tan positivo para los indicadores plasmáticos de enfermedades cardiovasculares, sobre todo si se utilizan suplementos a dosis elevadas de consumo (25). Hay otros estudios recientes en humanos tanto sobre efectos relacionados con actividad anticancerígena o sobre pérdida de peso obtenida con suplementos con CLA (26-28). Sin embargo, en todos ellos se indica la necesidad de realizar

investigaciones adicionales para seguir profundizando en estos efectos ya que los posibles mecanismos metabólicos implicados en la actividad anticancerígena del CLA, aún no han sido completamente definidos.

Se ha sugerido que el CLA compite con el ácido araquidónico (C20:4) en la reacción de la ciclooxigenasa, lo que reduce la concentración de prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2 (29). El CLA puede suprimir la expresión de genes de la ciclooxigenasa y reducir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias tales como TNF-alfa e interleukina en animales. También parece activar los factores de transcripción PPARs, reducir el paso inicial en la activación del NF-kappa B y por tanto reducir las citoquinas, moléculas de adhesión, y de otros tipos de moléculas inducidas por estrés (30). Los posibles diferentes mecanismos sugieren especificidad por determinados tejidos, tipo de cáncer y agente carcinogénico (31).

Como se ha indicado, además del isómero mayoritario RA, otros isómeros de CLA se han asociado con diversos procesos metabólicos relacionados con la salud. Así el *trans*-10, *cis*-12 C18:2, presente en proporción similar al RA en los suplementos de origen industrial, ha alcanzado una gran relevancia por promover la pérdida de peso corporal (32-34), aunque podría ser también el causante de la disminución en los niveles de glucosa e incrementos de resistencia a insulina plasmática en ciertas patologías (35-37). En una reciente revisión ya citada (31) sobre actividad anticancerígena del CLA, se indica que aunque hay trabajos que avalan el papel del RA como potencial agente preventivo del cáncer (38), los datos en ensayos clínicos no son concluyentes en humanos. En esa misma línea Wang *et al.* (25), reportan que los efectos antitumorales demostrados in-vitro no son extrapolables a humanos pero se evidencia que aparece asociado a efectos neutros o beneficiosos para la salud cardiovascular.

En cuanto a otros isómeros, el *cis*-9 *cis*-11 C18:2 ha sido ensayado en cultivos celulares de cáncer de mama y parece comportarse como un agente bloqueador de estrógeno humano, mientras que el *trans*-9 *trans*-11 C18:2 parece ejercer un potente efecto inhibitor del crecimiento de células de cáncer de colon.

Entre las estrategias para elevar el contenido en CLA de la grasa láctea, la modificación de la alimentación del ganado, de la dieta basal y sobre todo la suplementación de la dieta con aceites vegetales ricos en ácidos poliinsaturados es la que ha dado lugar a incrementos más notables (39-43). La mayor parte de los estudios concluyen que los mejores resultados se obtienen cuando se suplementa la dieta del rumiante con fuentes lipídicas (aceites y semillas) de alto contenido en ácidos linoleico y α -linolénico (lino, girasol y soja) y pastos verdes, pero sobre todo fuentes ricas en ácido linolénico, como la semilla de lino, con la que se consiguen aumentos importantes en CLA, su precursor VA y ácido α -linolénico, sin sensible modificación en el perfil de otros isómeros *trans*-monoinsaturados (43, 44). Se logra así un descenso de los AGS a expensas de un aumento de los AGMI y AGPI, muy favorable desde el punto de vista nutricional.

Por otra parte, en la actualidad, se comercializan lácteos enriquecidos en omega-3, con elevados niveles de ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), para los que se han documentado efectos de interés para la salud (45) o la sustitución con suplementos/aceites ricos en CLA (46).

ÁCIDOS GRASOS TRANS (AGT)

Las definiciones de AGT efectuadas por los diferentes organismos, presentan algunas diferencias. Algunos países como Estados Unidos, Canadá y Dinamarca, restringen la definición de los ácidos grasos *trans* haciendo abstracción de los isómeros del CLA de configuración *cis/trans*, *trans/cis* y *trans/trans*, cualquiera que sea la posición de los dobles enlaces (47). En esa misma línea la Comisión Mixta FAO/OMS del *Codex Alimentarius* los define como "ácidos



grasos insaturados que contienen uno o varios dobles enlaces aislados (no conjugados) en una configuración *trans*“ (25, 48). Sin embargo, la EFSA los define como “todos aquellos ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados que tengan al menos un doble enlace en configuración *trans*” (49).

Con la excepción de algunos ácidos grasos de la grasa de leche la estructura de los dobles enlaces de los ácidos grasos de aceites y grasas naturales tiene estructura *cis*.

Los ácidos grasos *trans* pueden obtenerse por vía industrial, en la hidrogenación catalítica de aceites vegetales, donde los contenidos de AGT y de isómeros formados son variables y dependen del tipo de aceites, la naturaleza del catalizador utilizado y de las condiciones de hidrogenación. Los isómeros formados son principalmente, geométricos y posicionales del ácido oleico, *cis*- 9 C18:1. Su perfil isomérico sigue una distribución tipo gaussiana con los contenidos más elevados para los isómeros *trans*-9, *trans*-10, *trans*-11 y *trans*-12 C18:1. El más abundante es el ácido eláidico *trans*-9 C18:1. En el calentamiento prolongado de aceites insaturados a altas temperaturas, se generan también AGT, en general en niveles del 0,2 al 1%.

En la leche y carne de los rumiantes están presentes también AGT en niveles que oscilan entre 2-6% del total de ácidos grasos, siendo el *trans*-11 C18:1 o ácido vacénico (VA) el isómero cuantitativamente más importante constituyendo del 30 al 50% de los *trans*-18:1 totales. En menor proporción están los isómeros 9-*trans* a 16 *trans* C18:1 (50). Por tanto, los perfiles de los ácidos grasos *trans* en las grasas de animales rumiantes y en los aceites vegetales parcialmente hidrogenados guardan considerables similitudes e isómeros *trans* comunes, pero en diferentes proporciones (51) (**Tabla 3**).

El riesgo asociado al consumo de AGT depende de los alimentos que forman la dieta y de su contenido en AGT. Actualmente se admite que los efectos adversos debidos a la ingesta de AGT se inician mediante cambios en el perfil de las lipoproteínas séricas, aunque también se pueden

Tabla 3. Comparativa del contenido en isómeros *trans* 18:1 (% ácidos grasos) en grasa de leche y grasa industrial hidrogenada.

Posición doble enlace	Grasa de leche			Grasa industrial hidrogenada
	cabra	oveja	vaca	
16	10	8	6-8	1
15	6	6	4-6	2
14	9	8	8	-
13	8	7	6-7	9-12 ^a
12	9	7	6-10	8-13
11	37	47	30-50	10-20
10	10	9	6-13	10-20
9	6	5	5-10	20-30
6-8	3	2	2-9	14-18
5	<1	<1	<1	2
4	<1	<1	<1	1

^a suma de los isómeros 13 y 14.
Fuente: AESAN (51).

afectar la respuesta inflamatoria y la función endotelial. No se ha llegado a conclusiones definitivas respecto a la concentración umbral de AGT por encima de la cual se producen efectos adversos (47). Desde que Mensink y Katan (52) reportaron que los AGT no pueden considerarse lípidos bioactivos en sentido positivo por su efecto provocan incrementos en riesgos cardiovasculares, se han realizado multitud de estudios dirigidos a conocer la incidencia en esas enfermedades, dependiendo del origen de los AGT. Se ha evidenciado un aumento del riesgo al aumentar el consumo de AGT de origen industrial (53, 54), por lo que se ha recomendado restringir su consumo.

Aunque un estudio epidemiológico con niveles bajos de ingesta de AGT de diferente origen no evidenció asociación positiva entre ingesta de AGT y CVD (55), hay una larga serie de trabajos que apuntan que el consumo de cantidades moderadas de AGT procedentes de la grasa de leche podrían no contribuir a aumentar los riesgos cardiovasculares, por la ingesta de productos lácteos (53, 56-59). Sjogren *et al.* (60) encontraron que la ingesta de ácidos grasos como los de los productos lácteos se asoció con un perfil LDL favorable, con descenso de partículas LDL pequeñas y densas, cuya acumulación había mostrado relación con riesgo cardiovascular (61). En la misma línea se han documentado efectos beneficiosos del *trans*-11 C18:1 -precursor fisiológico del CLA- en modelos animales, en la línea de protección frente a arterosclerosis y efectos beneficiosos en metabolismo de lípidos y dislipemia (62). Gayet-Boyer en la *Cumbre Láctea Mundial* de 2011 (63) presentó un metaanálisis en el que se analizaron 12 estudios, con 21 dietas controladas (incluidos AGT) en individuos sanos; el análisis de regresión lineal realizado sugería que la ingesta de AGT de origen natural no se asocia con cambios en la relación Colesterol total/HDL-C.

La revisión citada de Wang *et al.*, (25), en base a los trabajos analizados también demuestra una fuerte correlación entre AGT industriales y riesgo cardiovascular, mientras que la ingesta moderada de AGT de origen animal conduce a una limitada o no adversa relación. La síntesis del isómero *cis*-9, *trans*-11 C18:2 CLA de la grasa de leche por vía endógena a partir del VA (64), y que su formación se ha documentado también en diferentes tejidos (65), puede justificar las diferencias en el efecto de los AGT de distinto origen.

COLESTEROL

La grasa láctea es una de las fuentes de colesterol de la dieta, con un contenido medio de 260-270 mg/100g de grasa. Tras varias décadas de controversia sobre el colesterol de los alimentos y su relación con CVD, actualmente los estudios clínicos coinciden en señalar, que la absorción del colesterol de la dieta (colesterol exógeno) es ineficiente. Actualmente, es bien conocido que el organismo de un individuo sano cuenta con mecanismos de regulación del colesterol sérico muy finos, donde una ligera señal de aumento detiene su producción en el hígado, por lo que el colesterol sérico se afecta de forma muy limitada por el nivel de colesterol de la dieta. Por otra parte, se reconoce la importancia de utilizar la relación "HDL-colesterol/LDL-colesterol" o bien "HDL-colesterol/colesterol total" como indicadores de riesgo CVD. El consumo de AGS produce un incremento tanto de LDL- como de HDL-colesterol por lo que la relación HDL-colesterol/LDL-colesterol puede no sufrir grandes alteraciones. No obstante, el consumo de ácidos grasos *trans* presentes en aceites vegetales hidrogenados, disminuye significativamente la relación HDL/LDL-colesterol (53). Es conveniente resaltar que además de la dieta, hay numerosos factores implicados en la regulación de los niveles de colesterol en suero sanguíneo, entre los que factores genéticos, tensión nerviosa, actividad física y el estado emocional, juegan el papel más relevante.

Sin embargo, algunos nutricionistas y en particular muchos consumidores (influidos por ciertos tipos de publicidad), demandan alimentos libres de colesterol, lo que fuerza a los fabricantes a



producir alimentos que contengan tan poco colesterol como sea posible. Con este fin, en algunas legislaciones se obliga a que el contenido en colesterol figure en la información nutricional de los alimentos.

FOSFOLÍPIDOS Y ESFINGOLÍPIDOS

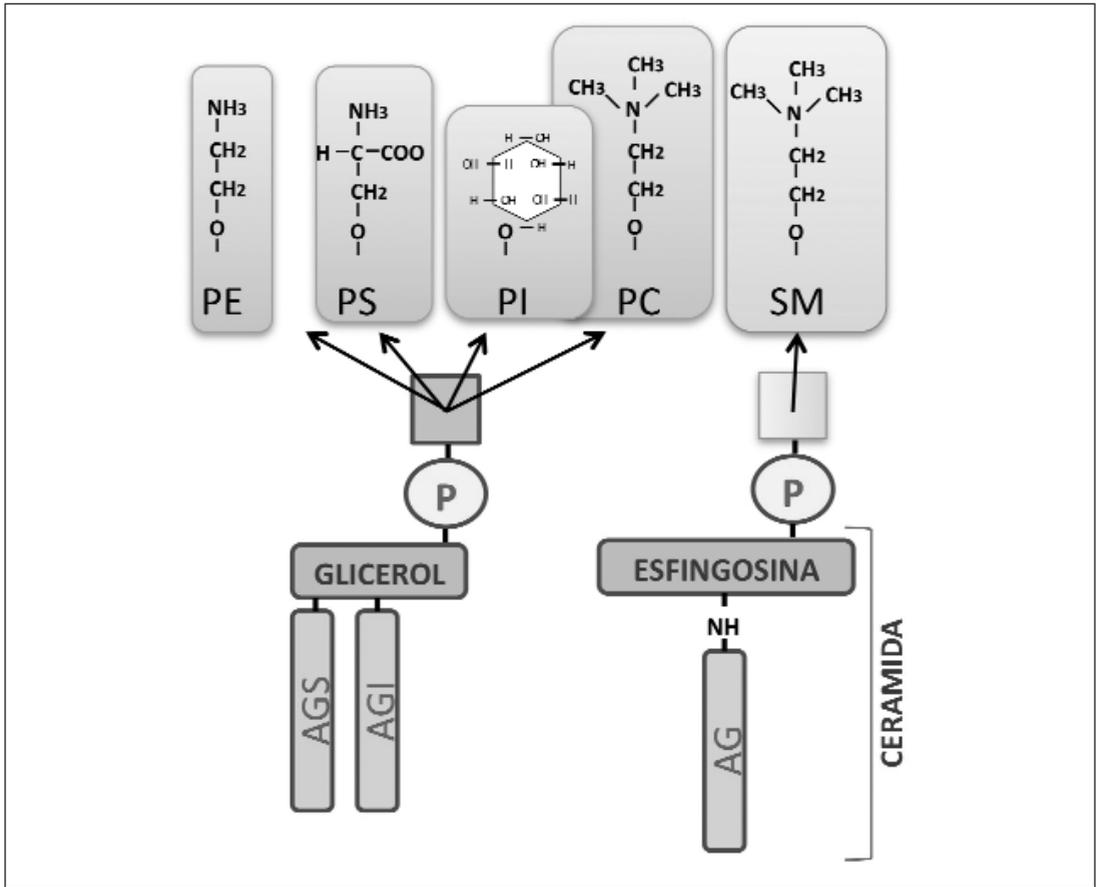
En los últimos años, los fosfolípidos (PLs) y esfingolípidos de la leche están captando un renovado interés científico no solo por sus cualidades nutricionales y tecnológicas, ya reconocidas, sino por las actividades biológicas descritas para estos lípidos y sus potenciales beneficios en la salud humana. Estos lípidos se encuentran altamente implicados en el metabolismo celular debido a su carácter lipofílico e hidrofílico y están vinculados a las enfermedades relacionadas con la edad (capacidad cognitiva, demencia), la inmunidad y las respuestas inflamatorias.

Los PLs constituyen un porcentaje pequeño de los lípidos lácteos totales (0,3-1% en leche de vaca y 0,3% en leche humana) y su presencia se localiza principalmente en la membrana del glóbulo de grasa (MFGM), que procede de las células epiteliales mamarias. Representan una parte importante de los lípidos totales del suero de mantequilla (mazada) y de la leche desnatada, debido a la presencia de cantidades significativas de componentes de la MFGM en estos productos. Su composición consiste en una mezcla compleja de glicoproteínas, glicerosfosfolípidos, esfingolípidos (esfingomielina, principalmente), glicolípidos (cerebrosidos y gangliosidos), colesterol, enzimas y otros componentes minoritarios. Entre los PLs presentes en el glóbulo de grasa, destacan la fosfatidilcolina (PC) 35%, fosfatidiletanolamina (PE) 30%, esfingomielina (SM) 25%, fosfatidilinositol (PI) 5% y fosfatidilserina (PS) 3% (66, 67) (**Figura 3**). La presencia de los fosfolípidos y glicoproteínas formando parte de la MFGM supone una ventaja para interactuar ampliamente con el epitelio intestinal durante la digestión, tanto a nivel físico como bioquímico. Estudios recientes han demostrado que los PLs parecen desarrollar importantes funciones como agentes activos frente al cáncer de colon, frente a patógenos gastrointestinales y la úlcera gástrica. La PS se relaciona con efectos positivos frente a enfermedades como Alzheimer, depresión, estrés y ayuda a restaurar la memoria como se ha comprobado al realizar diversos ejercicios de retentiva. La PC parece tener un posible papel en la recuperación del hígado y protección de la mucosa gastrointestinal humana tras un ataque químico tóxico o daño viral (68).

Además, durante la digestión, la lipasa pancreática hidroliza los PLs de la dieta en lisofosfolípidos y ácidos grasos. Algunas de estas lisoformas de PLs se han descrito como altamente bioactivas, ya que inducen, mediante procesos surfactantes, la lisis de bacterias Gram-positivas. Estos efectos líticos han sido comprobados con PC, PE y sus lisoformas tanto en cultivos celulares como en ratas alimentadas con mazada en polvo. Además, se ha ensayado con éxito la inhibición del crecimiento de *L. monocytogenes* en ratas infectadas, mediante la aplicación de PC (69).

Entre los componentes lipídicos presentes en la membrana del glóbulo lácteo destacan por su importancia los esfingolípidos, que incluyen a esfingomielinas, cerebrosidos, globósidos y gangliosidos así como a sus productos de digestión (ceramidas y esfingosinas). Todos ellos son moléculas de elevada actividad, con importantes efectos en la regulación celular y en los indicadores plasmáticos ya que reducen el nivel de LDL y elevan HDL-colesterol en suero (70). Son además componentes fundamentales en el mantenimiento de la estructura de la membrana (generan "microdominios"), que modulan el comportamiento de algunos receptores, como los del factor de crecimiento, y sirven como centros de unión para algunos microorganismos, toxinas microbianas y virus (71). Hay evidencia experimental de que el consumo de esfingolípidos inhibe los estadios tempranos de cáncer de colon, en ratones (72). Además los productos de digestión de los esfingolípidos (ceramidas y otras esfingo-formas) son sustancias muy activas que regulan el crecimiento celular su diferenciación y apoptosis, procesos que se han perdido en células

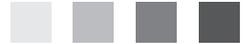
Figura 3. Fosfolípidos (PE:fosfatidil-etanolamina; PS:-serina; PI:-inositol; PC:-colina) y esfingolípidos (SM: esfingomielina) mayoritarios en membrana del glóbulo graso lácteo.



tumorales (73). Todos estos resultados avalan a los esfingolípidos como componentes con una elevada actividad funcional en alimentos. La esfingomielina, que destaca por su localización en las membranas de las células plasmáticas y del tejido nervioso, más recientemente se ha comprobado que cuando es incluida en la dieta incluso al 0,1 %, reduce significativamente la absorción de colesterol en ratones (74). Las ceramidas se han propuesto como importantes agentes mediadores de las señales en cascada en procesos de apoptosis, proliferación y respuestas de estrés celular (75).

Estos resultados, mayoritariamente obtenidos mediante cultivos celulares y estudios en modelos animales requieren su confirmación mediante estudios clínicos en humanos, pero sugieren que los alimentos o los suplementos ricos en esfingolípidos, podrían ser beneficiosos en la prevención de los cánceres de mama y colon y de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (68; 76-79).

En la actualidad son muchos los grupos científicos y empresas alimentarias que desarrollan estudios relacionados con procesos de extracción y concentración de PLs y esfingolípidos de la leche para su aplicación en gran variedad de productos. Es por ello que en los últimos años se han desarrollado un elevado número de patentes relevantes relacionadas con los PLs y esfingolípidos,



que abarcan además de procesos de extracción o purificación, procesos para mejorar su funcionalidad, la aplicación en alimentos, fármacos y en formulaciones cosméticas.

Otras fuentes vegetales y animales de fosfolípidos empleadas por la industria alimentaria son la soja y el huevo. La soja es la mayor fuente con una producción comercial de 200 toneladas/año, mientras que la lecitina de huevo representa 300 toneladas/año, pero ambos tienen concentraciones muy bajas de fosfatidilserina (PS) y esfingomielina (SM) (80). Las fuentes animales como el cerebro y la médula de rumiantes también han sido muy utilizadas por sus altas concentraciones de SM, pero en el presente, su uso está restringido para evitar la transmisión de los priones asociados a enfermedades, como la encefalopatía espongiforme bovina. Esto hace que los productos lácteos sean actualmente la fuente más importante de esfingomielina y fosfatidilserina.

GRASA DE LECHE Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Aunque es indudable que el consumo de productos lácteos bajos en grasa podría ser beneficioso en los programas contra la obesidad, a la vista de las evidencias científicas disponibles hasta este momento, se puede afirmar que en individuos sanos la inclusión de grasa de leche en una dieta equilibrada, puede ser más beneficiosa que perjudicial.

Trabajos de revisión sobre esta línea en los últimos años y los metaanálisis correspondientes donde se analizan 12, 5 y 17 estudios respectivamente (81-83), permite concluir que no hay evidencias consistentes con la asociación de consumo de lácteos en adultos e incremento del riesgo de CVD. Por otra parte, la Cohorte Boyd-Orr con 5.000 niños seguidos 61 años (84), evidenció que una dieta rica en productos lácteos no conduce a un mayor riesgo de CVD. En esta misma línea de relacionar consumo de leche y productos lácteos e incidencia en CVD, el pasado año se ha publicado un trabajo (85) en el que se revisan 133 estudios de cohorte (47 de ellos con adultos), de las bases de datos: *Medline*, *PubMed* e *ISI Web of Science*, con un número de participantes medio en los estudios de 5.000 a 20.000 y seguimiento medio de 15 a 20 años. Este trabajo se ha analizado por Givens (11) y recogido en los *Proceedings of the Nutrition Society*, este mismo año 2012. El análisis realizado permite concluir que el consumo de 1-2 vasos de leche/día frente a menos de 1 vaso/semana, dio lugar a una reducción del riesgo relativo de 0,92 (0,80-0,99) para isquemia coronaria y de 0,79 (0,68-0,91) para otros accidentes cardiovasculares. 5 de los estudios realizados con consumo de queso dieron lugar a una disminución en la estimación general de riesgo de CVD con un 0,90 (0,79-1,03). En el caso de consumo de mantequilla, en 6 estudios realizados se encontró también un menor nivel de riesgo 0,93 (0,84-1,02), pero no significativo. Por tanto, la información analizada indicó que el consumo de cantidades importantes de lácteos no se asocia con aumentos de CVD.

En relación con el consumo de queso, el grupo de Hostmark y colaboradores en el Oslo Health Study (86), realizado en los años 2000-2001 con una muestra de 17.717 individuos con diferentes edades (30-75 años), reportaron que al aumentar la ingesta de queso (de menos de 3 veces al mes a más de una vez al día) aumentó el HDL-Colesterol y disminuyeron los contenidos en triglicéridos. Este mismo grupo, en un estudio publicado este año (87), con una muestra de 121 individuos de 40-45 años, con una frecuencia de consumo de 0,5-10,5 veces/semana, encontró el mismo resultado que atribuyeron a inhibición de la síntesis de triglicéridos.

En esta misma línea el grupo de Volek y colaboradores, acaba de publicar una nota técnica (88), en la que se citan aportaciones en el tema, abordado por ellos mismos y otros grupos que han permitido concluir que no hay asociación entre ingesta de grasas saturadas, grasa saturada circulante y riesgo cardiovascular, mientras que un consumo excesivo de carbohidratos puede aumentar la grasa saturada circulante.



Otro estudio reciente concluye que el consumo de productos lácteos ricos en grasa no están relacionados con la incidencia de obesidad y que además en 11 de los 16 estudios analizados se demostró que la ingesta de grasa láctea se asoció con menores niveles de grasa corporal y menor ganancia de grasa con el tiempo (9). Tampoco se encontró una mayor incidencia de CVD ni de diabetes tipo 2, y sí un efecto protector en estas enfermedades. Igualmente en un estudio de seguimiento realizado durante 10 años sobre 6.814 adultos, se concluye que la ingesta de grasa saturada procedente de productos lácteos como leche, queso y yogurt se asocia con un menor riesgo de CVD. En cuanto al consumo de mantequilla, aunque no demostró efecto protector, tampoco produjo incremento de riesgo de CVD (10).

CONSIDERACIONES FINALES

La imagen nutricional adversa de la grasa láctea es sobre todo debida a la posible implicación de ciertos ácidos saturados y el colesterol, en el aumento del riesgo de enfermedades coronarias. Sin embargo, las conclusiones obtenidas después de más de 50 años de estudios epidemiológicos no aportan asociación entre consumo de lácteos en niños o adultos y enfermedades CVD. Otros factores dietéticos, como el consumo excesivo de carbohidratos, malos hábitos en el estilo de vida y componentes hereditarios pueden afectar a la salud en general.

Por otra parte, la disminución de la grasa de leche de la dieta puede dar lugar a una reducción en la ingesta de compuestos bioactivos de interés para la salud, presentes en la fracción lipídica de la leche.

BIBLIOGRAFÍA

1. German JB, Dillard CJ. Composition, structure and absorption of milk lipids: a source of energy, fat-soluble nutrients and bioactive molecules. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:57-92.
2. Akalın S, Gönç S, Ünal G. Functional Properties of Bioactive Components of Milk Fat in Metabolism. *Pakistan J Nutr* 2006;5:194-7.
3. IDF-International Dairy Federation The health benefits of milk and dairy products. *Bull Inter Dairy Fed* 2007;417. Brussels. Belgium.
4. Steijns JM. Dairy products and health: Focus on their constituents or on the matrix?. *Interl Dairy J* 2008;18:425-35.
5. Lecerf JM. Acides gras et maladies cardiovasculaires. *Sci des Aliments* 2008; 28:53-67.
6. Parodi PW. Milk lipids: their role as potential anti-cancer agents. *Sci de Aliments* 2009;28:44-52.
7. Legrand P. Nutritional Interest of Dairy Fat 2011;IDF World Dairy Summit.
8. Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J Dairy Sci* 2002;85:295-350.
9. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr* 2012;DOI 10.1007/s00394-012-0418-1
10. De Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:397-404.
11. Givens DI. Food chain and health Milk in the diet: good or bad for vascular disease?. *Proc Nutr Soc* 2012;71:98-104.
12. Moate PJ, Chalupa W, Boston RC, Lean IJ. Milk fatty acids. I. Variation in the concentration of individual fatty acids in bovine milk. *J Dairy Sci* 2007;90:4730-39.
13. Goudjil H, Fontecha J, Luna P, De la Fuente MA, Alonso L, Juárez M Quantitative characterization of unsaturated and trans fatty acids in ewe's milk fat. *Le Lait* 2004;84:473-82.
14. Alonso L, Fontecha J, Lozada L, Fraga MJ, Juárez M. Fatty acid composition of caprine

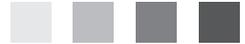


BIBLIOGRAFÍA

- milk: major, branched-chain, and trans fatty acids. *J Dairy Sci* 1999;82:878-84.
15. Parodi PW Milk fat in human nutrition. *Aust J Dairy Technol* 2004;59:3-59.
 16. Molkenkin J. Occurrence and biochemical characteristics of natural bioactive substances in bovine milk lipids. *Br J Nutr* 2000;84:47-53.
 17. Parodi PW. Nutritional significance of milk lipids. *Advanced Dairy Chemistry, 2006 Vol 2: 601-39. Lipids, 3ª ed. PF. Fox & PLH. McSweeney, Springer, EEUU.*
 18. Wolte F, Stein J. Resveratrol enhances the differentiation induced by butyrate in Caco-2 colon cancer cells. *J Nutr* 2002;132:2028-86.
 19. Vlaeminck B, Fievez V, Cabrita ARJ, Fonseca AJM, Dewhurst RJ. Factors affecting odd- and branched-chain fatty acids in milk: A review. *Anim Feed Sci Technol* 2006;131:389-417.
 20. Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Heys SD, Wahle KW. Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomers. *Carcinogenesis* 2004;25:1185-91.
 21. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:894-900.
 22. Khanal RC, Dhiman TR. Biosynthesis of conjugated linoleic acid (CLA): A review. *Pakistan J Nutr* 2004;3:72-81.
 23. Battacharaya A, Banu J, Rahman M, Causey J, Fernandes G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J Nutr Biochem* 2006;17:789-810.
 24. Tricon S, Burdige GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, *et al.* Opposing effects of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004;80:614-20.
 25. Wang Y, Jacome-Sosa M and Proctor SD. The role of ruminant trans fat as a potential nutraceutical in the prevention of cardiovascular disease *Food Res Int* 2012;46:460-468.
 26. McCrorie TA, Keaveney EM, Wallace JMW, Binns N, Livingstone MBE. Human health effects of conjugated linoleic acid from milk and supplements. *Nutr. Res. Rev* 2011;24:206-27.
 27. Heinze VM, Actis AB. Dietary conjugated linoleic acid and long-chain n-3 fatty acids in mammary and prostate cancer protection: a review. *Inter J Food Sci Nutr* 2012;63:66-78.
 28. Chen SC, Lin YH, Huang HP, Hsu WL, Houg JY, Huang CK, Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutr* 2012;28:559-65.
 29. Akahoshi A, Koba K, Ichinose F, Kaneko M, Shimoda A, Nonaka K, *et al.* Dietary protein modulates the effect of CLA on lipid metabolism in rats. *Lipids* 2004;39:25-30.
 30. Cheng WL, Lii CK, Chen HW, Lin TH, Liu KL. Contribution of conjugated linoleic acid to the suppression of inflammatory responses through the regulation of the NF-kappaB pathway. *J Agric Food Chem* 2004;52:71-8.
 31. Gómez-Cortés P, De La Fuente MA. El ácido linoleico conjugado como agente anticancerígeno. *ANS* 2012;17:68-78.
 32. Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action. *Ann Rev Nutr* 2002;22:505-31.
 33. Simón E, Macarulla MT, Churruga I, Fernández-Quintela A, Portillo MP. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid prevents adiposity but not insulin resistance induced by an atherogenic diet in hamsters. *J Nutr Biochem* 2006;17:126-31.
 34. Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1132-1136.
 35. Riserus U, Brismar K, Arner P, Vessby B. Treatment with dietary trans-10 cis-12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1516-21.
 36. Khanal RC, Dhiman TR. Biosynthesis of conjugated linoleic acid (CLA): A review. *Pakistan J. Nutr* 2004;3:71-81.
 37. Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health?. *Progr Lipid Res* 2004;43:553-87.

BIBLIOGRAFÍA

38. Lock AL, Kraft J, Rice BH, Bauman DE. Biosynthesis and biological activity of ruminic acid: a natural CLA isomer. En Destailats F, Sébedio JL, Dionisi F, Chardigny JM. Ed. *Trans fatty acids in Human Nutrition*. Bridgwater The Oily Press 2009;195
 39. Stanton C, Murphy J, McGrath E, Devery R. Animal feeding strategies for conjugated linoleic acid enrichment of milk. En *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research* Ed Sebedio JL, Christie WW, Adlof R. 2003;2:123-45.
 40. Bauman DE, Mather IH, Wall RJ, Lock AL. Major advances associated with the biosynthesis of milk. *J Dairy Sci* 2006;89:1235-43.
 41. Shingfield KJ, Ahvenjärvi V, Toivonen A, Vanhatalo P, Huhtanen, Griinari JM. Effect of incremental levels of sunflower-seed oil in the diet on ruminal lipid metabolism in lactating cows. *Br. J. Nutr* 2008;99:971-83.
 42. Toral PG, Hervás G, Gómez-Cortés P, Frutos P, Juárez M, de la Fuente M.A. Milk fatty acid profile and dairy sheep performance in response to diet supplementation with sunflower oil plus incremental levels of marine algae. *J Dairy Sci* 2010;93:1655-67.
 43. Martínez-Marín AL, Gómez-Cortés P, Gómez-Castro G, Juárez M, Pérez-Alba L, *et al.* Animal performance and milk fatty acid profile of dairy goats fed diets added differently unsaturated plant oils on fatty acid profile of goat milk. *J Dairy Sci* 2011;94:5359-68.
 44. Luna P, Fontecha J, Juárez MA, De la Fuente MA. Changes in the milk and cheese fat composition of ewes fed commercial supplements containing linseed with special reference to the CLA content and isomer composition. *Lipids* 2005;40:445-54.
 45. Shahidi F. Omega-3 oils: sources, applications, and health effects. In: C. Barrow and F. Shahidi, Ed. *Marine nutraceuticals and functional foods*, CRC Press, Boca Raton, FL 2008;23-61.
 46. Rodríguez-Alcalá LM, Fontecha J. Hot Topic: Fatty acids and CLA isomers composition of CLA-supplemented dairy-products. Evaluation during processing and storage. *J. Dairy Sci* 2007;90:2083-90.
 47. AESAN. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición sobre el riesgo asociado a la presencia de ácidos grasos trans en alimentos. *Revista del Comité Científico AESAN* 2010;12:95-114.
 48. OMS. *Fats and Fatty Acids in human nutrition. Dietary Fat and Coronary Heart Disease. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health*. 2004.
 49. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to nutrition claims concerning omega-3 fatty acids, monounsaturated fat, polyunsaturated fat and unsaturated fat 2005;253:1-29.
 50. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the presence of trans fatty acids in foods and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids. 2004;81:1-49.
 51. EFSA Draft Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. 2009; Request N° EFSA-Q-2008-466.
 52. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *New Engl J Med* 1990;323:439-445.
 53. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S5-21.
 54. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans a quantitative review. *PLoS one* 2010; 5:e9434.
 55. Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Heitmann BL. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Inter J Epidemiol* 2008;37:173-182.
 56. IDF-International Dairy Federation *Trans fatty acid: Scientific Progress and labelling*. Bull Intern Dairy Fed 2005;393. Brussels. Belgium.
-



BIBLIOGRAFÍA

57. Chardigny JM, Destaillets F, Malpuech-Brugere C, Moulin J, Bauman DE, Lock AL, *et al.* Do industrially-produced and natural trans fatty acid sources have the same impact on cardiovascular diseases risk factors in healthy subjects? Results of the TRANSFACT Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:558-66.
58. Malpuech-Brugère C, Mouriou J, Boue-Vaysse C, Combe N, Peyraud JL, Leruyet P, *et al.* Differential impact of milk fatty acid profiles on cardiovascular risk biomarkers in healthy men and women. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:752-759.
59. Gebauer SK, Destaillets F, Mouloungui Z, Candy L, Bezelgues JB., Dionisi F. *et al.* Effect of trans fatty acid isomers from ruminant sources on risk factors of cardiovascular disease: Study design and rationale. *Cont Clin Trials* 2011;32:569-576.
60. Sjogren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, Zdravkovic S, Vessby B, de Faire U. *et al.* Milk-derived fatty acids are associated with a more favorable LDL particle size distribution in healthy men. *J Nutr* 2004;134:1729-35.
61. St-Pierre NR, Sylvester JT. Effects of 2-hydroxy-4-(methylthio) butanoic acid (HMB) and its isopropyl ester on milk production and composition by Holstein cows. *J Dairy Sci* 2005;88:2487-97.
62. Field CJ, Blewett HH, Proctor S, Vine D. Human health benefits of vaccenic acid. *Appl Phys Nutr Metab* 2009;34:979-91.
63. Gayet-Boyer C. Ruminant trans fatty acids intake and cardiovascular risk factors: A quantitative review of intervention studies. *IDF World Dairy Summit*, 2011.
64. Kay JK, Mackle TR, Auldish MJ, Thomson NA, Bauman DE. Endogenous synthesis of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid in dairy cows fed fresh pasture. *J Dairy Sci* 2004;87:369-78.
65. Jutzeler van Wijlen RP, Colombani PC. Grass-based ruminant production methods and human bioconversion of vaccenic acid with estimations of maximal dietary intake of conjugated linoleic acids Review Article. *Int. Dairy J* 2010;20:433-48.
66. Rombaut R, Dewettinck K.. Properties, analysis and purification of milk polar lipids. *Inter Dairy J* 2006;16:1362-73.
67. Rodríguez-Alcalá LM, Fontecha J. Major lipid classes separation of buttermilk, and cows, goats and ewes milk by high performance liquid chromatography with an evaporative light scattering detector focused on the phospholipid fraction. *J Chromat A* 2010;1217:3063-66.
68. Spitsberg VL. Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *J. Dairy Sci* 2005;88:2289-94.
69. Sprong RC, Hulstein MF, Van Der Meer R. High intake of milk fat inhibits intestinal colonization of listeria but not of Salmonella in rats. *J Nutr* 1999;129:1382-89.
70. Kobayashi T, Shimizugawa T, Osakabe T, Watanabe S, Okuyama H. A long-term feeding of sphingolipids affected the level of plasma cholesterol and hepatic triacylglycerol but not tissue phospholipids and sphingolipids. *Nutr Res* 1997;17:111-4.
71. Vesper H, Schmelz EM, Nikolova-Karakashian MN, Dillehay DL, Lynch DV, Merrill AH. Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition. *J Nutr* 1999;29:1239-50.
72. Schmelz EM, Sullards MC, Dillehay DL, Merrill Jr AH. Colonic cell proliferation and aberrant crypt foci formation are inhibited by dairy glycosphingolipids in 1,2-dimethylhydrazine-treated CF1 mice. *J Nutr* 2000;130:522-27.
73. Merrill BJ, Gat U, DasGupta R, Fuchs E. TCF3 and LEF1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes Develop* 2001;15:1688-1705.
74. Eckhardt M, Fewou SN, Ackermann I, Gieselmann V. N-glycosylation is required for full enzymic activity of the murine galactosylceramide sulphotransferase. *Biochem J* 2002;368:317-24.
75. Hannun Y A, Obeid LM. The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. *J Biol Chem* 2002;277:25487-850.
76. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Konstantinova S, Ueland PM. Choline in anxiety and depression: The Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1056-60.

BIBLIOGRAFÍA

77. Kornhuber J, Reichel M, Tripal P, Groemer TW, Henkel AW, Mühle C, Gulbins E. The role of ceramide in major depressive disorder. *Eur Arch Psyc Clin Neurosci* 2009;259:199-204.
78. Argov N, Lemay DG, German JB. Milk fat globule structure and function: nanoscience comes to milk production. *Trends Food Sci Technol* 2008;19:617-23.
79. Shimizu K, Ida T, Tsutsui H, Asai T, Otsubo K, Oku N. Anti-obesity effect of phosphatidylinositol on diet-induced obesity in mice. *J Agric Food Chem* 2010;58:11218-225.
80. Burling H, Graverholt G. Milk – A new source for bioactive phospholipids for use in food formulations. *Lipid Technol* 2008;10:229-31.
81. Gibson RA, Makrides M, Smithers LG, Voevodin M, Sinclair AJ. The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. *Br. J. Nutr* 2009;102:1267-75.
82. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
83. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, Geleijnse JM. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011;93:158-171.
84. Van Der Pols JC, Gunnell D, Williams GM, Holly JMP, Bain C, Martin RM. Childhood dairy and calcium intake and cardiovascular mortality in adulthood: 65-Year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Heart* 2009;95:1600-06.
85. Elwood PC, Pickering JE, Ian Givens D, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: An overview of the evidence *Lipids* 2010;45:925-39.
86. Høstmark AT, Haug A, Tomten SE, Thelle DS, Møsdøl A. Serum HDL cholesterol was positively associated with cheese intake in the oslo health study. *J Food Lipids* 2009;16:89-102.
87. Høstmark AT, Lunde MSH. Cheese can reduce indexes that estimate fatty acid desaturation. Results from the Oslo Health Study and from experiments with human hepatoma cells. *Appl Phys Nutr Metab* 2012;37:31-9.
88. Volek JS, Volk BM, Phinney SD. The twisted tale of saturated fat. *Lipid Technol.* 2012;24:106-7.

La leche como fuente de proteínas y péptidos bioactivos

Recio, I.

Miralles, B.

Amigo, L.

Hernández-Ledesma, B.



La leche como fuente de proteínas y péptidos bioactivos

Recio, I.; Miralles, B.; Amigo, L.; Hernández-Ledesma, B.

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM, CEI UAM+CSIC).

Recio Sánchez, Isidra

Es Profesora de Investigación del CSIC y está dedicada a la identificación y caracterización de nuevos péptidos con actividad biológica derivados de proteínas alimentarias, aplicando técnicas de peptidómica. Su investigación también se centra en la evaluación de la actividad biológica de péptidos y proteínas alimentarias en sistemas in vitro, cultivos celulares y animales de experimentación, estudios de biodisponibilidad y de mecanismo de acción. (i.recio@csic.es).

Miralles Buraglia, Beatriz

Es Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid y Técnico Superior Especializado en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM). Ha trabajado en el uso de quitosanos para la mejora de propiedades funcionales de las proteínas lácteas y actualmente su investigación se centra en la bioactividad de péptidos y proteínas alimentarias. (beatriz.miralles@csic.es).

Amigo Garrido, Lourdes

Es Profesora de Investigación en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM). Ha sido Directora del Instituto de Fermentaciones Industriales del CSIC desde 2002 hasta su desaparición en 2010 y Coordinadora de la Comisión de Directores del CSIC. Su actividad investigadora se centra en la bioquímica de proteínas lácteas y en su relación con la calidad y el valor saludable de las proteínas y péptidos lácteos. (lourdes.amigo@csic.es).

Hernández-Ledesma, Blanca

Es Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. Actualmente, disfruta de un contrato Ramón y Cajal en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL, CSIC-UAM). Su carrera científica se ha centrado en la identificación y caracterización de péptidos bioactivos procedentes de diferentes fuentes alimenticias, así como en el ensayo de su actividad biológica por métodos in vitro, cultivos celulares y modelos animales. (b.hernandez@csic.es).

Correspondencia: Blanca Hernández-Ledesma. b.hernandez@csic.es.

INTRODUCCIÓN

La leche y los productos lácteos, más allá de su valor nutricional, ejercen una influencia positiva sobre la salud humana, tanto por el alto contenido en compuestos bioactivos que actúan beneficiosamente sobre el organismo, como por la adición, durante la elaboración de productos lácteos fermentados, de bacterias lácticas con actividad probiótica demostrada. La evidencia científica más reciente ha revelado la presencia de un alto contenido y variedad de componentes, incluyendo proteínas, lípidos, carbohidratos complejos y péptidos bioactivos que ejercen propiedades fisiológicas añadidas a las esperadas por su contenido nutricional. En las dos últimas décadas, el interés se ha centrado en el estudio del poder terapéutico de las proteínas lácteas, tanto caseínas como proteínas de suero (1). Se ha demostrado que estas proteínas ejercen actividad biológica como tales o bien tras su hidrólisis y posterior liberación de péptidos. Este capítulo pretende mostrar aquellos compuestos de naturaleza proteica cuya actividad ha sido demostrada principalmente en animales de experimentación y ensayos clínicos.

PROTEÍNAS LÁCTEAS BIOACTIVAS

Las proteínas alimentarias son un componente esencial en la alimentación humana. Su principal función es la de aportar aminoácidos en cantidad suficiente para el normal desarrollo del individuo. En concreto, la leche y los productos lácteos son fuente de proteínas de alta calidad nutricional que proporcionan al organismo una amplia variedad de aminoácidos, y especialmente aminoácidos esenciales. Así por ejemplo, las proteínas de suero lácteo contienen todos los aminoácidos considerados esenciales en concentraciones más elevadas que otras fuentes proteicas, como las proteínas de origen vegetal (soja, maíz o trigo) y son ricas en aminoácidos ramificados: leucina, isoleucina y valina. Además, las proteínas lácteas, adicionadas a otros alimentos de alto contenido proteico, aportan valor nutritivo y contribuyen en sus propiedades organolépticas y su textura. Por ejemplo, las características de los quesos y otros derivados lácteos están relacionadas con las propiedades coloidales de las micelas de caseínas que contribuyen a su textura.

Además de su elevado valor nutritivo, las proteínas lácteas, principalmente las presentes en el suero lácteo, ejercen múltiples funciones biológicas, y son ingredientes de alimentos funcionales.

Lactoferrina

La lactoferrina es una proteína quelante de hierro que está presente en distintos fluidos biológicos del organismo (lágrimas, saliva, secreciones nasales, etc). Es especialmente abundante en leche y calostro humano (1-3 mg/mL), pero su contenido es notablemente más bajo en leche de vaca (0.1-0.4 mg/mL). Por su ubicuidad y su potente actividad antibacteriana, se considera que forma parte del sistema de defensa inespecífico del organismo. Esta proteína tiene una probada actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos y levaduras, mostrando además actividad antiviral (2). Se ha propuesto que la lactoferrina podría estar implicada en distintos procesos fisiológicos (3) que incluyen la regulación de la absorción de hierro, regulación de la respuesta inmune (4), actividad anti-inflamatoria (5) y anticancerígena, entre otras. Se han llevado a cabo numerosos estudios en animales de experimentación y en humanos para demostrar los potenciales beneficios para la salud tras la administración oral de esta proteína (Tabla 1). Muchos de estos estudios han sido llevados a cabo en recién nacidos, demostrándose sus efectos sobre el metabolismo del hierro, flora intestinal, infecciones del tracto intestinal, etc. Estos ensayos clínicos han sido revisados recientemente por Ochoa y col. (6), resaltando los efectos de esta proteína en la protección frente a infecciones intestinales y sepsis



neonatal como los más relevantes en la población infantil. En adultos, se ha evaluado el efecto de esta proteína sobre *Helicobacter pylori*, donde se han encontrado resultados positivos cuando se emplea en combinación con la terapia antibiótica (7) y efectos sobre el virus de la hepatitis C, donde se consiguió una disminución de los niveles de aminotransaminasa y de ARN vírico en sangre en pacientes con baja carga viral (8). Actualmente, las aplicaciones comerciales de lactoferrina incluyen su uso como suplemento en fórmulas infantiles y yogures. Por sus propiedades antibacterianas también se está empleando en chicles y en productos de higiene personal, como dentífricos y colutorios.

Tabla 1. Efectos de la administración oral de lactoferrina de origen humano o bovino en ensayos clínicos.

Población o enfermedad	Efecto	Forma administrada y dosis	Referencia
Flora bacteriana fecal en recién nacidos de bajo peso	↑Bifidobacterium, ↓Clostridium	_b LF 1 mg/mL en fórmula infantil	(10)
Flora bacteriana fecal en bebés	↑Bifidobacterium	_b LF 1 mg/mL en fórmula infantil	(11)
Infección gástrica con <i>Helicobacter pylori</i>	↑Erradicación en combinación con triple terapia antibiótica	_b LF 0,2 g/kg peso corporal	(7)
Pacientes neutropénicos	↓ la incidencia de bacteremia y la severidad de la infección	_h LF 0,8 g/kg peso corporal	(12)
Hepatitis C crónica	↓ niveles de RNA vírico en sangre	_b LF 1,8, 3,6 g/kg peso corporal	(8, 13)
Infección por <i>Tinea pedis</i>	Mejora la curación	_b LF 0,6; 2 g/kg peso corporal	(14)
Crecimiento y estado nutricional de bebés	↑ niveles de ferritina	_b LF 1 mg/mL en fórmula infantil	(15)
Enteropatía producida por fármacos	Previene la permeabilidad intestinal	_{rh} LF 5 × 3 g/kg peso corporal	(16)

Tomada de Wakabayashi y col. (9)).

_bLF: lactoferrina bovina.

_hLF: lactoferrina humana.

_{rh}LF: lactoferrina humana recombinante.

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Igs) son anticuerpos que se sintetizan en respuesta a un estímulo antigénico o inmunogénico como bacterias o virus y que, por tanto, protegen frente a infecciones microbianas. Estas proteínas, junto con la lactoferrina, lactoperoxidasa y lisozima forman parte del importante sistema antimicrobiano de la leche. El calostro es especialmente rico en Igs (20-200 g/L) mientras que su concentración en leche madura es considerablemente inferior (0,15-0,8 g/L). En concreto, la IgG es la Ig más abundante en leche y tiene importantes funciones relacionadas con la prevención de la adhesión de microorganismos patógenos, inhibición del metabolismo bacteriano, aglutinación de bacterias y neutralización de bacterias y virus (17). Las Igs de leche de vaca pueden utilizarse como anticuerpos no específicos o bien pueden producirse frente a antígenos específicos en individuos hiperinmunizados, utilizando vacunas con material microbiano o bacterias inactivadas. Estas preparaciones enriquecidas en Igs específicas pueden tener numero-

sas aplicaciones tanto en salud humana como animal (18, 19). Durante los últimos 50 años, se han llevado a cabo distintos ensayos en humanos y animales para demostrar la eficacia de distintas preparaciones de Igs de origen lácteo. Así, se han obtenido buenos resultados con preparaciones de Igs específicas frente a *Streptococcus mutans* para prevenir la caries dental tras tratamientos antibióticos disminuyendo la recolonización de este microorganismo en saliva y placa dental (20). Asimismo, se han descrito beneficios relacionados con la disminución de procesos diarreicos, eliminación de *Helicobacter pylori*, disminución de la recolonización de *Clostridium difficile* tras tratamientos con antibióticos, y disminución de infecciones respiratorias. Actualmente, las preparaciones comerciales provienen de leche de animales no inmunizados para su utilización en fórmulas infantiles o como complementos alimenticios y formulaciones especializadas.

Enzimas lácteas con actividad antimicrobiana: lactoperoxidasa y lisozima

La lactoperoxidasa es una proteína con actividad antibacteriana que se encuentra presente en distintos fluidos biológicos, entre ellos, el calostro y la leche madura. En leche de vaca representa aproximadamente un 1% (p/p) del total de proteínas de suero. Se trata de una enzima que utiliza peróxido de hidrógeno para catalizar la formación de compuestos antimicrobianos. Para ello, requiere la presencia de un segundo sustrato, por lo que comúnmente se habla del sistema lactoperoxidasa en conjunto. La actividad biológica de este sistema es el de defensa frente a infecciones ya que es activo frente a una gran variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo patógenos alimentarios, como *Campylobacter*, *Escherichia*, *Listeria*, *Salmonella*, etc. (21, 22). Este sistema también es activo frente a bacterias de la cavidad oral (23), y se ha propuesto su participación en el sistema de defensa de las vías aéreas (24). Las aplicaciones comerciales de esta enzima se han centrado en la conservación de distintos alimentos, como leches refrigeradas y no refrigeradas, y fórmulas infantiles, y en productos de higiene bucal, como dentífricos y colutorios.

La lisozima es una de las proteínas más abundantes en leche materna (0,4 g/L), aunque su concentración en leche de vaca es unas 3000 veces inferior (0,13 mg/L). Es una enzima antibacteriana que hidroliza los enlaces glicosídicos del peptidoglucano dando lugar a la lisis de la pared bacteriana. Esta proteína es activa frente a bacterias Gram positivas. Sin embargo no actúa frente a bacterias Gram negativas debido a la dificultad de acceder al peptidoglucano ya que se encuentra protegido por la membrana externa. Además de este mecanismo hidrolítico, recientemente se ha propuesto un mecanismo antibacteriano no enzimático. La actividad antibacteriana y los diferentes mecanismos de acción propuestos para la proteína nativa y desnaturalizada han sido revisados por distintos autores (2, 25, 26). Esta proteína se emplea en la industria farmacéutica por su actividad antibacteriana. En alimentos, se emplea en fórmulas infantiles, como conservante, especialmente en quesos, y para controlar la fermentación en vinos, aunque la principal fuente de lisozima de uso en alimentos es la clara de huevo.

α -lactoalbúmina

La α -lactoalbúmina es la proteína mayoritaria en leche humana con concentraciones aproximadas de 2,44 g/L, mientras que en la leche de vaca presenta valores comprendidos entre 1 y 1,5 g/L. Esta proteína participa en la síntesis de lactosa en la glándula mamaria y por tanto es crítica en el control de la secreción láctea. Desde el punto de vista nutricional, destaca por ser una buena fuente de aminoácidos esenciales, especialmente triptófano y cisteína. El triptófano de la dieta sirve como precursor en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina y la triptamina, así como en la síntesis del ácido nicotínico y la hormona melatonina. Por lo tanto, se ha propuesto que el triptófano y sus metabolitos pueden tener efectos sobre distintos procesos fisiológicos como el apetito, los ritmos del sueño y la percepción dolorosa. Sin embargo, los estudios lleva-



dos a cabo hasta el momento de intervención dietética han encontrado sólo efectos moderados y éstos tienen lugar especialmente en personas propensas a la depresión o en casos subclínicos (27). Se ha descrito un efecto prebiótico de esta proteína tanto en estudios *in vitro* como en ensayos en humanos. En un estudio en lactantes con formulas infantiles enriquecidas con α -lactoalbúmina y caseinmacropéptido se encontró un efecto prebiótico en individuos con recuentos iniciales bajos de bifidobacterias (28).

En leche humana, se identificó una variante de α -lactoalbúmina con actividad anticancerígena debido a su capacidad de producir apoptosis en células tumorales (29). Esta variante se denominó HAMLET (acrónimo de su denominación en inglés, human α -lactalbumin made lethal to tumour cells) o BAMLET si es de origen bovino. Esta variante de la α -lactoalbúmina está desprovista de calcio y se encuentra estabilizada con una molécula de ácido oleico (30). *In vitro*, esta variante induce apoptosis en una variedad de células tumorales e *in vivo* ha demostrado actividad frente a papilomas de la piel, glioblastoma humano expresado en ratón y tumores de mama en ratón (31). Además, esta variante presenta actividad antimicrobiana frente a *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo cepas resistentes a antibióticos. Estas nuevas variantes tienen un enorme potencial como agentes terapéuticos. También se investiga si estas variantes activas podrían formarse durante la digestión de productos lácteos a partir de la α -lactoalbúmina nativa presente en los mismos.

β -lactoglobulina

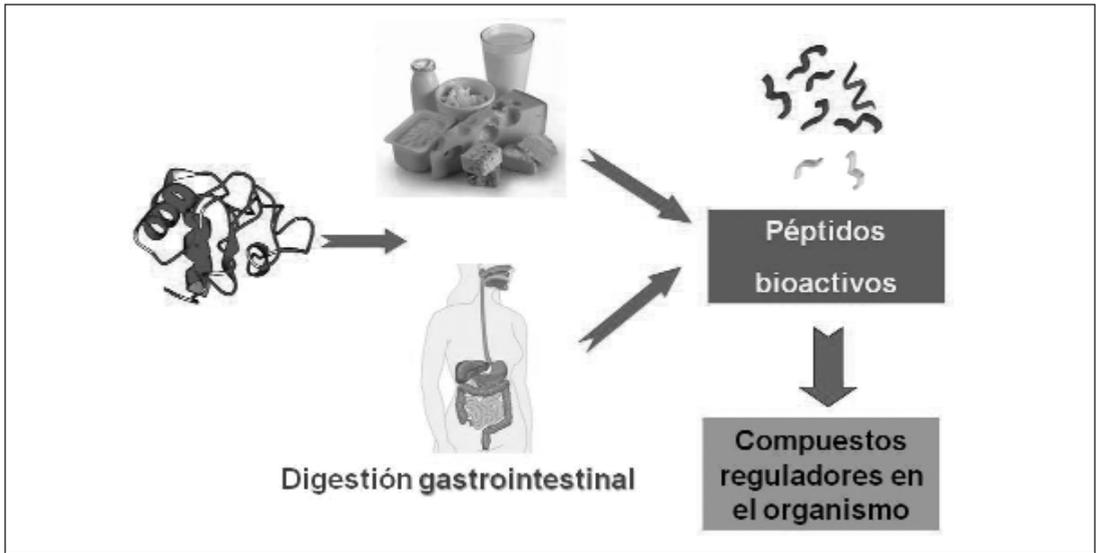
Es la proteína de suero mayoritaria en leche de vaca con un contenido de 3 g/L, aunque está ausente en leche humana. Une retinol, triglicéridos y ácidos grasos de cadena larga mejorando su absorción en terneros lactantes (32). Se ha abordado el estudio de otras actividades biológicas para esta proteína, como la actividad antiviral para lo cual se ha modificado químicamente la proteína y se han realizado ensayos *in vitro* frente al virus VIH (33). Asimismo, se está investigado su papel en la inhibición de la adhesión de patógenos como *Kleibsellla oxytoca* y *Escherichia coli* a sus receptores (34) y una posible actividad anticarcinogénica. A este respecto, se ha propuesto que las proteínas lácteas y en particular las proteínas de suero lácteo retrasan tumores inducidos en ratas de forma más eficaz que otras proteínas alimentarias (carne, soja). Este efecto se ha relacionado con el alto contenido en aminoácidos azufrados que participan en la síntesis de glutatión, que es un potente antioxidante intracelular (35). Aunque se han llevado a cabo estudios a este respecto en animales de experimentación, la evidencia en humanos es limitada. Se han realizado algunos estudios de intervención con concentrados de proteínas de suero lácteo con resultados prometedores (36), pero se necesita un mayor número de estudios clínicos con un número significativo de voluntarios y la comparación con complementos alternativos para confirmar estos primeros resultados.

Actualmente, las principales aplicaciones de esta proteína están relacionadas con su valor nutritivo como fuente de aminoácidos esenciales, y por sus propiedades funcionales desde el punto de vista físico-químico, y sus excelentes propiedades gelificantes, espumantes y de retención de agua.

PÉPTIDOS LÁCTEOS BIOACTIVOS

Los péptidos bioactivos son fragmentos proteicos inactivos dentro de la proteína precursora, pero que al liberarse mediante hidrólisis enzimática o fermentación microbiana ejercen distintas funciones biológicas en el organismo. Los péptidos bioactivos procedentes de las proteínas lácteas pueden liberarse durante el procesado de los alimentos o bien durante la digestión gastrointestinal (Fig. 1). Una vez liberados pueden actuar como compuestos reguladores en el or-

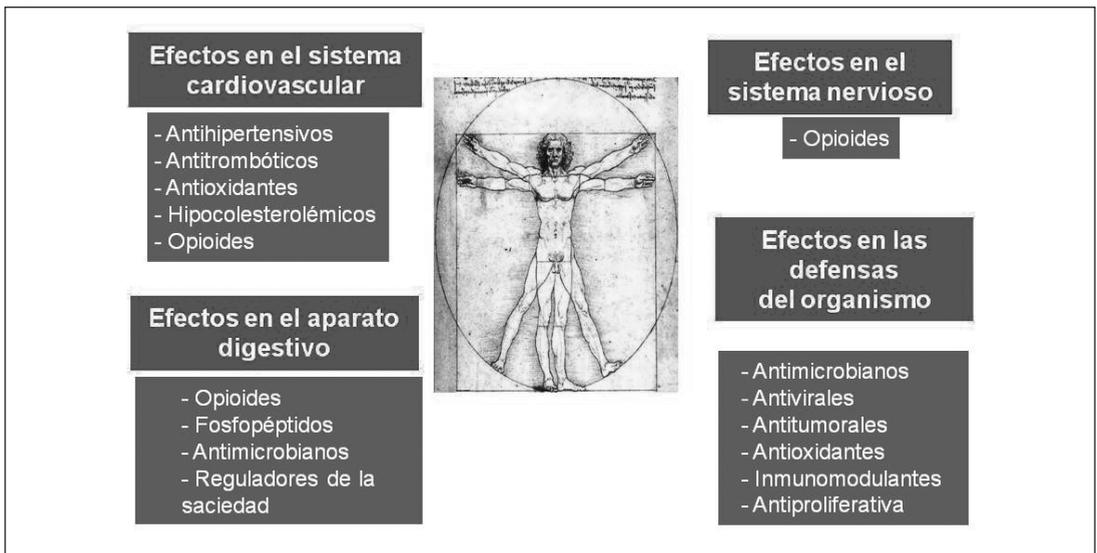
Figura 1.



ganismo ejerciendo una gran cantidad de actividades, como la antihipertensiva, opioide, anti-trombótica, inmunomodulante, hipocolesterolémica, antioxidante, antiviral, y antiproliferativa, afectando al sistema cardiovascular, sistema nervioso, aparato digestivo y a la protección del organismo (Fig. 2).

En la actualidad, son pocos los datos de la actividad de los péptidos lácteos en humanos pues en la mayoría de los estudios científicos realizados hasta la fecha la actividad se ha demostrado en ensayos *in vitro* o en ensayos *in vivo* en animales de experimentación.

Figura 2.





Efecto sobre el sistema cardiovascular

Los péptidos bioactivos pueden ejercer efectos sobre el sistema cardiovascular a través de su acción antihipertensiva, antitrombótica, antioxidante, opioide y/o hipocolesterolémica. Sin embargo, hasta el momento, la actividad antihipertensiva ha sido la más exhaustivamente estudiada en humanos. La hipertensión es una enfermedad muy común en los países desarrollados que afecta aproximadamente a un tercio de la población y genera unos gastos sanitarios elevados. Uno de los mecanismos a través del cual los péptidos antihipertensivos pueden ejercer su actividad se basa en su capacidad para inhibir la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (EC 3.4.15.1). Esta enzima participa en el sistema renina-angiotensina, catalizando la degradación del decapeptido angiotensina I y la liberación del octapéptido angiotensina II, de potente acción vasoconstrictora. También la ECA participa en el sistema quinina-callicreína catalizando la degradación del péptido vasodilatador bradiquinina. Además, la ECA estimula la liberación de aldosterona en la corteza adrenal, que regula el equilibrio del sodio y el agua. Por ello, la ECA juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial del organismo, y su inhibición provoca un notable efecto hipotensor. Además, la angiotensina II promueve el crecimiento vascular, la apoptosis y la disfunción endotelial, y la bradiquinina aumenta el óxido nítrico (NO), reduce el estrés oxidativo, y participa en el sistema inmune. Actualmente existen en el mercado varios productos comerciales con ingredientes antihipertensivos derivados de proteínas lácteas que han demostrado su efecto hipotensor en ensayos clínicos (Tabla 2) (37, 38).

Sin lugar a duda la mayoría de las investigaciones se han centrado en los tri-péptidos IPP y VPP. Estos péptidos están presentes en una leche fermentada consumida habitualmente en Japón (Calpis®) (39) y en una leche fermentada con *Lactobacillus helveticus* denominada Evolus® (40). La actividad hipotensora de estos productos se ha atribuido a la presencia de estos péptidos (41-43). En los últimos años se han llevado a cabo varios metaanálisis que describen descensos en la presión sistólica de alrededor de 5,0 mm Hg y en la presión diastólica de 2,3 mm de Hg

Tabla 2. Productos comerciales con péptidos derivados de proteínas lácteas con probado efecto hipotensor en humanos.

Nombre comercial	Tipo de producto	Compuesto activo	Fabricante	Patente (Referencia)	Dosis	Duración (semanas)	PD ^a (mm Hg)	PS ^b (mm Hg)	Referencia
Calpis®	Leche fermentada	IPP, VPP	Calpis Co., Japón	EP0323283 (39)	95 ml/día	8	-6,9	-14,1	(41)
Evolus®	Leche fermentada	IPP, VPP	Valio, Finlandia	US6972282 (40)	150 ml/día	8	-8,8	-14,9	(42)
					-	21	-3,6	-6,7	(43)
					-	-	-2,4	-5,1	(44)
					-	-	-2,2	-4,8	(45)
-	-	-2,0	-3,8	(48)					
Peptide C12®	Hidrolizado caseína	FFVAPFPEV FGK	DMV Internacional, Holanda	JP62270533 (50)	>0,2 g/Kg	4	-6,5	-4,5	(51)
Lowpept®	Hidrolizado caseína	RYLGY, AYFYPEL	Innaves SA, España	WO2005012355 (52)	-	6	-	-12,5	(52)
BioZate®	Hidrolizado proteínas suero	Péptidos de suero	Davisco, USA	US6998259 (53)	-	6	-7	-11	(54)

Adaptada de (37) y (38).

^a PD: presión diastólica.

^b PS: presión sistólica.

(44-45). Sin embargo, recientes ensayos clínicos llevados a cabo en Alemania (46) y en Dinamarca (47) no han encontrado efecto de estos tripéptidos en la presión sanguínea de los pacientes. En un reciente metaanálisis con un total de 18 ensayos, se ha encontrado en la presión sistólica de los voluntarios una reducción de 3,73 mm de Hg y de 1,97 mm de Hg en la presión diastólica, comprobándose que este efecto era más evidente en las personas asiáticas que en las caucásicas (48). Se ha descrito que el polimorfismo encontrado en humanos puede afectar a la efectividad clínica, y de forma similar, estas diferencias pueden afectar a los ensayos clínicos que se están llevando a cabo con los ingredientes funcionales (49). Por otra parte, en un ensayo clínico llevado a cabo con voluntarios mediterráneos se ha encontrado un efecto positivo de estos lactotripeptidos en la velocidad del pulso, flujo cardiaco y contractibilidad (48).

También se comercializa en Japón y Holanda un hidrolizado de caseínas (50) que contiene el dodecapéptido, FVAPFPEVFGK, que presenta una potente actividad inhibitora de la ECA (51). En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha contribuido al desarrollo de Lowpept®, un hidrolizado de caseína que contiene los péptidos RYLG (α_{S1}-CN f(90–94)), y AYFYPEL (α_{S1}-CN f(143–149)), capaces de disminuir la presión arterial en humanos (52).

Además, de estos productos, un hidrolizado de proteínas de suero (53) ha demostrado actividad hipotensora en humanos (54). Algunos de los péptidos derivados de las proteínas lácteas actúan mediante la interacción con receptores opioides, como es el caso del tetrapéptido YGLF, derivado de la α-lactoalbúmina y denominado α-lactorfina. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos que confirmen su actividad antihipertensiva y que permitan su aplicación como ingrediente funcional.

Efecto sobre el sistema digestivo y metabólico

Péptidos antiobesidad

La saciedad es importante en la regulación de la ingesta y tiene una importante implicación pública en el control de la obesidad. Los alimentos que contienen proteínas proporcionan un efecto saciante que depende no sólo de la fuente proteica sino también de la dosis y las características físicas de la proteína, como su viscosidad y capacidad gelificante (55). El consumo de proteínas lácteas puede conllevar la supresión del apetito por causas diversas como pueden ser las proteínas *per se*, los péptidos activos o la liberación de aminoácidos ramificados tras la digestión. En cuanto al efecto atribuible a la actividad de péptidos, este puede ser debido a su acción sobre receptores periféricos opioides o de hormonas digestivas, como la colecistoquinina, situados en el tracto gastrointestinal.

La actividad opioide de los péptidos lácteos fue la primera propiedad biológica descrita en un hidrolizado de caseínas (56). Estos péptidos fueron denominados exorfinas para distinguirlos de los péptidos opioides de origen endógeno, denominados endorfinas. Se ha sugerido que estos péptidos actúan sobre el tracto gastrointestinal del adulto, reduciendo la velocidad de tránsito intestinal, lo que incrementa la sensación de saciedad (57). Los mecanismos responsables de este efecto han sido estudiados en preparaciones de órganos aislados y están relacionados aparentemente con una reducción en la secreción de fluidos, afectando al transporte de electrolitos y de aminoácidos (58). Las β-casomorfina, derivadas de la β-caseína, son fragmentos que actúan como ligandos de receptores opioides tipo μ, y comparten la secuencia YFPF en su extremo amino terminal. α_{S1}-caseína, β-lactoglobulina, α-lactoalbúmina y seroalbúmina son otras proteínas lácteas precursoras de péptidos agonistas opioides. Las casoxinas, derivadas de la α_{S1}- y κ-caseína, y las lactoferroxinas, derivadas de la lactoferrina, son péptidos que actúan como antagonistas opioides.

Diversos estudios llevados a cabo en modelos animales y humanos indican que el glicomacropéptido estimula la liberación de colecistoquinina, lo que favorece la saciedad (59). Sin embargo no ha podido demostrarse que los efectos sean debidos únicamente a este macropéptido (60). En



un estudio en humanos, se ha demostrado el efecto superior de las proteínas de suero respecto a los carbohidratos sobre la saciedad, lo que puede atribuirse a la actividad de los péptidos en la regulación de la ingesta (61). La hipótesis de que las proteínas y, más específicamente, los productos de su digestión, son responsables de la supresión de la ingesta mediante la señalización del péptido similar al glucagón tipo 1 se ha comprobado en un modelo de ratas Wistar (62). Igualmente, en un estudio en humanos, se ha demostrado que péptidos derivados de la digestión de suero lácteo podrían actuar en mayor medida que las caseínas como supresores del apetito a través de su acción estimulante de la liberación de esta hormona péptídica (63).

Péptidos hipocolesterolémicos

Algunos estudios han mostrado que las proteínas de suero lácteo, y principalmente una fracción péptídica derivada de dichas proteínas, reducen el colesterol sérico. Posteriormente, se ha identificado el péptido IIAEK derivado de la β -lactoglobulina como responsable de esta actividad (64). Este péptido, denominado lactostatina, reduce la solubilidad micelar del colesterol disminuyendo su absorción intestinal. Posteriormente se ha estudiado el papel que este péptido puede jugar en la regulación de la expresión del gen responsable de la enzima colesterol 7α -hidrolasa en el hígado (65). Debido a su interés, el péptido ha empezado a producirse mediante proteínas recombinantes (66). Un estudio reciente de administración de arroz transgénico como fuente de IIAEK en ratas Wistar ha proporcionado datos significativos de descenso de lipoproteínas LDL acompañado de un aumento de las lipoproteínas HDL (67).

Péptidos con efecto en la absorción de nutrientes

Los péptidos correspondientes a las regiones fosforiladas de las caseínas se conocen con el nombre de caseínofosfopéptidos (CPPs). Algunos de estos CPPs contienen la secuencia $-S_pS_pS_pEE-$, que es conocida por su capacidad para mantener el calcio, el fosfato y otros minerales en solución al pH intestinal. Estos péptidos han demostrado, *in vitro*, su capacidad para evitar la precipitación del calcio en presencia de fosfatos a pH básico (68). La elevada biodisponibilidad del calcio en la leche y productos lácteos se atribuye a esta solubilidad que facilitan del calcio al pH del íleon distal, donde tiene lugar principalmente la absorción de este mineral a partir de la dieta. Distintos estudios en modelos animales y en humanos han demostrado la formación de CPPs tras la ingestión de leche, productos lácteos fermentados, caseínas o preparaciones de fosfopéptidos. Estos estudios demuestran la formación de CPPs por la acción de las enzimas gastrointestinales *in vivo* y que, debido a su carácter aniónico, son resistentes a la digestión hasta el íleon distal. Aunque existe controversia acerca de la capacidad de potenciar la absorción de calcio *in vivo*, existe un considerable número de estudios en animales que demuestran el efecto positivo de los CPPs en la absorción de este mineral (69).

A los CPPs también se les atribuye actividad anticariogénica por su capacidad para aumentar el nivel de fosfato cálcico del esmalte dental y así influir en los procesos de desmineralización/remineralización. Esta actividad se ha confirmado en modelos animales y en humanos (70). Así, la adición de leche en polvo o caseína a la dieta de animales reduce la aparición de caries. También se ha podido demostrar esta actividad anticariogénica en el queso, que se ha correlacionado con los niveles de caseína y fosfato cálcico (71). Siete ensayos clínicos en humanos enfocados a la prevención de la caries dental han demostrado la capacidad de los preparados de CPPs con fosfato cálcico amorfo para remineralizar las lesiones del esmalte dental de forma dosis-dependiente (72).

Efecto sobre el sistema inmune

Actualmente se acepta que la dieta puede influir en los sistemas implicados en la defensa del organismo frente a agentes patógenos. Las investigaciones sobre péptidos activos en este campo

son recientes, pero arrojan resultados prometedores. Las dos funciones biológicas descritas para péptidos derivados de proteínas lácteas relacionadas con el sistema inmune son la actividad inmunomodulante y la actividad antimicrobiana.

La lactancia materna se considera esencial para la transmisión física de la inmunidad pasiva al recién nacido, debido a la presencia de múltiples factores y componentes de la leche con actividad inmunomodulante. Por ello, se está evaluando si los péptidos liberados tras la digestión de la leche pueden ejercer efectos en este sentido. Jollès *et al.* (73) fueron los primeros en demostrar la actividad inmunoestimulante en un hidrolizado de caseínas procedentes de leche humana. Se han identificado péptidos derivados de las fracciones de α_{s1} -, α_{s2} - y β -caseína bovina capaces de estimular la proliferación de leucocitos, linfocitos, o fagocitos *in vitro*, o de proteger frente a infecciones bacterianas en animales de experimentación (74). Dada la complejidad del sistema inmune, se han sugerido múltiples secuencias peptídicas con actividad inmunoestimulante que actúan mediante diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, se ha sugerido que la presencia de arginina en los extremos amino y carboxilo terminales podría ser importante en esta actividad. En muchos estudios los péptidos no se administraron por vía oral a los animales de experimentación, por lo que serían necesarios datos de biodisponibilidad antes de su utilización como ingredientes en alimentos funcionales y validar estos resultados en estudios en humanos.

Se han identificado diversos péptidos derivados de caseínas y proteínas de suero con propiedades antimicrobianas frente a distintas bacterias, hongos y levaduras. La mayoría de estos péptidos presentan carácter catiónico y anfipático. Las cargas positivas de estos péptidos facilitan la interacción con los grupos negativos de las membranas bacterianas y el carácter anfipático podría facilitar la desestabilización de estas membranas. Además, se están estudiando otros posibles mecanismos involucrados en la acción antimicrobiana de estos péptidos, como la permeabilización de las membranas externa e interna. Entre los péptidos derivados de proteínas de suero cabe destacar el péptido denominado lactoferricina, derivado de la proteína lactoferrina humana y bovina, con diez veces mayor potencia antimicrobiana que la proteína intacta (75). Resulta de gran interés el efecto sinérgico que se ha descrito entre la lactoferrina y lactoferricina (76). También se han identificado péptidos con actividad antimicrobiana derivados de las caseínas. Así, cabe destacar el péptido correspondiente al fragmento f(183-207) de la α_{s2} -caseína bovina, que se identificó junto al fragmento f(164-179) en un hidrolizado de esta proteína con pepsina (77). Ambos fragmentos muestran una importante actividad antibacteriana frente a bacterias Gram-positivas y negativas, con valores de concentración mínima inhibitoria que llegan a ser inferiores a 16 μ M. Estos péptidos también han sido identificados a partir de la proteína de origen ovino (78). Otros fragmentos derivados de la κ -caseína también han mostrado un notable efecto antimicrobiano (79). La isracidina fue el primer péptido con actividad antimicrobiana identificado en la secuencia de la α_{s1} -caseína bovina y corresponde con el fragmento f(1-23) de esta proteína (80). Solamente para este péptido y para la lactoferricina se han llevado a cabo ensayos en animales de experimentación, demostrándose, en ambos, una acción inmunoestimulante y protectora frente a infecciones recurrentes (81, 82). Por lo tanto, este grupo de péptidos tiene un gran potencial para su uso en alimentos e, incluso, se ha sugerido que podrían tener un significado fisiológico al formarse *in vivo* durante la digestión gástrica de las proteínas lácteas (83).

Péptidos frente a trastornos degenerativos y el envejecimiento

La población mundial está envejeciendo rápidamente, estimándose que en el año 2050, el 33% será mayor de 60 años (84). Existen diversos fenómenos fisiológicos asociados al envejecimiento, como la disminución de la capacidad homeostática, reducción de la respuesta a los estímulos, alteraciones de la memoria, aumento de la peroxidación *in vivo* y de los estados de estrés oxidativo y pérdida de densidad ósea. El impacto social y económico de los trastornos



neurodegenerativos asociados al envejecimiento, como la pérdida de memoria, la demencia y el propio Alzheimer han incrementado el interés de científicos y consumidores por el desarrollo de intervenciones dietéticas eficaces frente a dichos trastornos. Aunque un gran número de estudios han revelado el efecto beneficioso de los productos lácteos bajos en grasa, particularmente con respecto al síndrome metabólico y la salud cardiovascular, sólo trabajos recientes están valorando el impacto de dichos productos en la promoción de la salud cerebral durante el envejecimiento. Estos trabajos están fundamentalmente basados en la evidencia epidemiológica y en estudios prospectivos que sugieren una asociación inversa entre el consumo de leche y el riesgo de demencia vascular (85). Se han propuestos diversos componentes de la leche y los productos lácteos como potenciales responsables de estos efectos beneficiosos. Con particular relevancia en la función del sistema nervioso y la mejora de la capacidad cognitiva, un gran número de péptidos procedentes de las proteínas lácteas han mostrado propiedades antioxidantes. Así, varios fragmentos derivados de las caseínas y de la β -lactoglobulina han demostrado actividad neutralizante de radicales libres e inhibidora de la peroxidación lipídica (86), que podrían contribuir en la atenuación del estrés oxidativo asociado a los trastornos neurodegenerativos. Estudios preclínicos y clínicos han aportado datos preliminares sobre el efecto antioxidante asociado al consumo de productos lácteos fermentados. Kullisaar y col. (87) demostraron en humanos la capacidad de una leche fermentada de cabra para reducir la aterogenicidad mediada por el estrés oxidativo. Recientemente, Zemel y col. (88) han encontrado en pacientes con sobrepeso y obesos que consumieron una dieta rica en productos lácteos una reducción significativa en el estrés oxidativo e inflamatorio. Nakamura y col. (89) han llevado a cabo un ensayo clínico que demuestra el papel de un hidrolizado de caseínas en la mejora de las funciones cognitivas, aunque el mecanismo de acción no ha sido totalmente elucidado.

Como se ha citado anteriormente, entre los péptidos bioactivos lácteos, aquellos con capacidad inhibidora de la ECA han sido los más estudiados. Sin embargo, existen péptidos con capacidad para inhibir otras enzimas existentes en el organismo. Una de estas enzimas es la prolil oligopeptidasa (POP) que hidroliza preferentemente enlaces peptídicos en el lado carboxílico de la prolina, teniendo alta selectividad por los oligopéptidos. Se ha demostrado la influencia de la actividad de la POP en el suero sobre los niveles de hormonas y neuropéptidos y por lo tanto, sobre las funciones neurológicas y cognitivas. Estudios clínicos han puesto de manifiesto la relación existente entre la actividad de esta enzima y deficiencias neurológicas, e incluso se ha observado que pacientes con diferentes estados de depresión, esquizofrenia, o Alzheimer presentan niveles anormales de actividad enzimática, utilizándose en su tratamiento agentes inhibidores de la POP (90). Estudios *in vitro* han revelado la actividad inhibidora de la POP de péptidos derivados de la β -caseína (91) que podrían usarse como ingredientes activos de alimentos funcionales en pacientes con deficiencias mentales. La colostrina es una mezcla de péptidos de bajo peso molecular ricos en prolina obtenida a partir del calostro. El consumo de este preparado en forma de comprimidos o cápsulas se ha asociado a beneficios sobre la respuesta inmunitaria general. Además, estudios llevados cabo en animales de experimentación han demostrado su capacidad para reducir el estrés oxidativo, regulando la secreción de citoquinas e inhibiendo la producción de anión superóxido y NO (92), y su efecto protector frente a la apoptosis neuronal (93) y mejorar el aprendizaje espacial y la memoria (94). Los primeros estudios en humanos diseñados para investigar el potencial de la colostrina en el tratamiento de los trastornos cognitivos y el Alzheimer han revelado resultados prometedores (95, 96).

La osteoporosis se ha definido con un trastorno caracterizado por pérdida de masa ósea, deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que provoca fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas. En los últimos años y debido al rápido envejecimiento de la población, la osteoporosis está alcanzando proporciones epidémicas, suponiendo elevados costes sanitarios relacionados con su morbilidad, mortalidad e impacto económico en la sociedad.

El efecto de la ingesta de calcio se ha reconocido como el factor nutricional crítico para alcanzar una masa ósea óptima. Por lo tanto, la leche y los productos lácteos, como fuente ideal de calcio y de otros micronutrientes, como el potasio y el magnesio, poseen importantes efectos sobre la salud ósea. Además de estos minerales, otros componentes bioactivos presentes en la leche han sido considerados como esenciales en la formación y el metabolismo del hueso, como es el caso de las proteínas ácidas del calostro y las proteínas básicas de la leche (97). Los CPPs han atraído el interés por su capacidad para acomplejar y solubilizar calcio previniendo su precipitación. El incremento de la fracción biodisponible de calcio podría potencialmente aumentar la reserva de este mineral en el hueso, actuando además como modulador de la actividad celular. Recientemente, se ha demostrado que los CPPs actúan además ejerciendo un efecto anabólico estimulante de la diferenciación celular y la mineralización de la matriz ósea (98). Estos resultados presentan a estos péptidos como prometedores ingredientes de alimentos funcionales con actividad en la maquinaria del tejido óseo, al igual que ya se usan en la prevención y/o tratamiento de la caries dental.

El cáncer es considerado como el mayor problema de salud pública en los países industrializados, siendo la principal causa de muerte junto a los trastornos cardiovasculares. Diversos estudios han mostrado el potencial anticancerígeno de proteínas, péptidos y aminoácidos de origen alimentario, bien presentes de forma natural o bien liberados tras procesos de fermentación, hidrólisis enzimática o digestión gastrointestinal (99). El principal péptido procedente de la leche con este potencial es la lactoferrina. Se ha descrito la actividad de este péptido como inductor de la apoptosis en diferentes líneas celulares de cáncer, sin afectar la viabilidad de células no cancerígenas. Los efectos demostrados *in vitro* han sido confirmados en animales de experimentación, revelándose el potencial anticancerígeno de la lactoferrina o de fragmentos presentes en su secuencia frente a cáncer cerebral, linfoma, y melanoma, entre otros (100). La inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis se perfilan como los principales mecanismos de acción *in vivo* de este péptido.

Estudios epidemiológicos han correlacionado la ingestión de determinadas cepas de bacterias lácticas o de sus productos lácteos fermentados con un menor riesgo de cáncer en el tracto digestivo. Además, los efectos citomoduladores de la leche han sido demostrados tanto *in vitro* como *in vivo* en un notable número de estudios. Los péptidos potencialmente responsables de estos efectos actúan como señales específicas inhibiendo la viabilidad de las células cancerígenas (101). Además, debido a la estrecha relación existente entre los estados de estrés oxidativo e inflamación en la iniciación y progresión del cáncer, las actividades antioxidante y/o anti-inflamatoria de algunos de estos péptidos podrían contribuir en sus propiedades quimiopreventivas. Hasta la actualidad, los efectos de péptidos derivados de proteínas lácteas, a excepción de la lactoferrina, sólo han sido demostrados en cultivos celulares, pero su prometedora actividad y sus adicionales ventajas, como su pequeño tamaño, su capacidad de absorción y su alta especificidad por las dianas les convierten en potenciales alternativas en la prevención y/o tratamiento del cáncer.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La leche y productos lácteos son fuente de un elevado número de compuestos bioactivos con beneficios para la salud, por lo que su consumo en las distintas etapas de la vida está ampliamente justificado. Además, algunos de estos compuestos bioactivos, como los péptidos y las proteínas lácteas pueden emplearse como ingredientes en el diseño de nuevos productos promotores de la salud con el objetivo de prevenir y/o tratar diferentes patologías. Sin embargo, sería necesario realizar un mayor número de ensayos clínicos que verifiquen los efectos ya demostrados mediante estudios *in vitro* y/o modelos animales. Estos estudios en humanos permitirían,



además, establecer la dosis efectiva, el tiempo de intervención, los efectos a largo plazo, así como evaluar las posibles interacciones con otros nutrientes y los mecanismos de acción. Adicionalmente a los fisiológicos, otros aspectos como la biodisponibilidad de los péptidos bioactivos y sus propiedades tecnológicas deberían ser estudiados en profundidad con el objeto de desarrollar y producir alimentos que contengan dichos péptidos y que se mantengan estables durante su vida útil.

Otro reto importante para la industria alimentaria es la obtención rentable desde un punto de vista económico de los péptidos bioactivos, lo que debe llevar al desarrollo de nuevas técnicas y métodos de aislamiento y purificación de estos compuestos, asegurando una óptima actividad en los alimentos y su consecuente efecto en el organismo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este capítulo agradecen la financiación obtenida a partir de los proyectos AGL2011-24643, Consolider Ingenio 2010 FUN-C-Food CSD2007-00063 y P2009/AGR-1469. B. Hernández-Ledesma disfruta de un contrato post-doctoral del Programa Ramón y Cajal del Ministerio de Economía y Competitividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Madureira AR, Pereira CI, Gomes AMP, Pintado ME, Malcata FX. Bovine whey proteins - overview of their main biological properties. *Food Res Int.* 2007; 40:1197-1211.
- Floris R, Recio I, Berkhout B, Visser S. Antibacterial and antiviral effects of milk proteins and derivatives thereof. *Curr Pharm Des.* 2003; 9:1257-1275.
- Brock JH. Lactoferrin-50 years on. *Biochem Cell Biol.* 2012; 90:245-251.
- Alexander DB, Iigo M, Yamauchi K, Suzui M, Tsuda H. Lactoferrin: an alternative view of its role in human biological fluids. *Biochem Cell Biol.* 2012; 90:279-306.
- Legrand D. Lactoferrin, a key molecule in immune and inflammatory processes. *Biochem Cell Biol.* 2012; 90:252-268.
- Ochoa TJA, Pezo Cruz K, Chea-Woo E, Cleary TG. Clinical studies of lactoferrin in children. *Biochem Cell Biol.* 2012; 90:457-467.
- Di Mario F, Aragona G, Dal Bò N, Cavestro GM, Cavallaro L, Iori V, *et al.* Use of bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis.* 2003; 35: 706-710.
- Tanaka K, Ikeda M, Nozaki A, Kato N, Tsuda H, Saito S, *et al.* Lactoferrin inhibits hepatitis C virus viremia in patients with chronic hepatitis C: A pilot study. *Japan J Cancer Res.* 1999; 90:367-371.
- Wakabayashi H, Yamauchi K, Takase M. Lactoferrin research, technology and applications. *Int Dairy J.* 2006; 16:1241-1251.
- Kawaguchi S, Hayashi T, Masano J, Okuyama K, Suzuki T, Kawase K. A study concerning the effect of lactoferrin enriched infant formula on low birth weight infants—with special reference to changes in intestinal flora. *Perinatal Med.* 1989; 19:557-562 (in Japanese).
- Roberts AK, Chierici R, Sawatzki G, Hill MJ, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 1. Effect on the infant faecal flora. *Acta Paed.* 1992; 81:119-124.
- Trümpler U, Straub PW, Rosenmund A. Antibacterial prophylaxis with lactoferrin in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989; 8:310-313.
- Iwasa M, Kaito M, Ikoma J, Takeo M, Imoto I, Adachi Y, *et al.* Lactoferrin inhibits hepatitis C virus viremia in chronic hepatitis C patients with high viral loads and HGV genotype 1b. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:766-767.
- Yamauchi K, Hiruma M, Yamazaki N, Wakabayashi H, Kuwata H, Teraguchi S, *et al.* Oral

BIBLIOGRAFÍA

- administration of bovine lactoferrin for treatment of tinea pedis. A placebo-controlled, double-blind study. *Mycoses* 2000; 43:197–202.
15. Chierici R, Sawatzki G, Tamisari L, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 2. Effect on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paed.* 1992; 81:475–479.
 16. Troost FJ, Saris WHM, Brummer RJM. Recombinant human lactoferrin ingestion attenuates indomethacin-induced enteropathy in vivo in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 1579–1585.
 17. Marnila P, Korhonen H. Immunoglobulins. En: Roginski H, Fuquay JW, Fox PF, Editores. *Encyclopedia of dairy sciences*, London, UK. Academic Press; 2002. p. 1950–1956.
 18. Mehra R, Marnila P, Korhonen H. Milk immunoglobulins for health promotion. *Int Dairy J.* 2006; 16:1262–1271.
 19. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrums and milk. *Nutrients* 2011; 3:442–474.
 20. Shimazaki Y, Mitoma M, Oho T, Nakano Y, Yamashita Y, Okano K, *et al.* Passive immunization with milk produced from an immunized cow prevents oral recolonization by *Streptococcus mutans*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8:1136–1139.
 21. Kussendrager KD, vanHooijdonk AC. Lactoperoxidase: Physico-chemical properties, occurrence, mechanism of action and applications. *Br J Nutr.* 2000; 84:S19–S25.
 22. Boots J-W, Floris R. Lactoperoxidase: From catalytic mechanism to practical applications. *Int Dairy J.* 2006; 16:1272–1276.
 23. Ihalin R, Tenovuo J, Pollanen M. Determination of safety levels of horseradish peroxidase-iodide system to human gingival keratinocytes and fibroblasts in vitro. *Cell Biol Toxicol.* 2003; 19:339–353.
 24. Wijkstrom-Frei C, El Chemaly S, Ali-Rachedi R, Gerson C, Cobas MA, Forteza R, *et al.* Lactoperoxidase and human airway host defense. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 2003; 29:206–212.
 25. Ibrahim HR, Aoki T, Pellegrini A. Strategies for new antimicrobial proteins and peptides: Lysozyme and aprotinin as model molecules. *Curr Pharm Des.* 2002; 8:671–693.
 26. Masschalck B, Michiels CW. Antimicrobial properties of lysozyme in relation to foodborne vegetative bacteria. *Crit Rev Microbiol.* 2003; 29:191–214.
 27. Markus CR. Dietary amino acids and brain serotonin function; implications for stress-related affective changes. *Neuromolecular Med.* 2008; 10:247–258.
 28. Bruck WM, Redgrave M, Tuohy KM, Lonnerdal B, Graverholt G, Hernell O, *et al.* Effects of bovine alpha-lactalbumin and casein glycomacropeptide-enriched infant formulae on faecal microbiota in healthy term infants. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2006; 43:673–679.
 29. Durringer C, Hamiche A, Gustafsson L, Kimura H, Svanborg C. HAMLET interacts with histones and chromatin in tumor cell nuclei. *J Biol Chem.* 2003; 278:42131–42135.
 30. Barbana C, Sánchez L, Pérez MD. Bioactivity of alpha-Lactalbumin related to its interaction with fatty acids: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011; 51:783–794.
 31. Mossberg A-K, Mok KH, Morozova-Roche LA, Svanborg C. Structure and function of human alpha-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET)-type complexes. *FEBS J.* 2010; 277: 4614–4625.
 32. Pérez MD, Calvo M. Interaction of beta-lactoglobulin with retinol and fatty acids and its role as a possible biological function for this protein: a review. *J Dairy Sci.* 1995; 18:978–988.
 33. Berkhout B, Derksen GCH, Back NKT, Klaver B, deKruif CG, Visser S. Structural and functional analysis of negatively charged milk proteins with anti-HIV activity. *AIDS Res Human Retroviruses* 1997; 13:1101–1107.
 34. Ouwehand AC, Salminen SJ, Skurnik M, Conway PL. Inhibition of pathogen adhesion by β -lactoglobulin. *Int Dairy J.* 1997; 7:685–692.
 35. McIntosh GH, Regester GO, Leleu RK, Royle PJ, Smithers GW. Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *J Nutr.* 1995; 125:809–816.
 36. Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev* 2004; 9:136–156.
 37. Recio I, López-Fandiño, R. Ingredientes y productos lácteos funcionales: bases científicas de

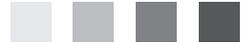


BIBLIOGRAFÍA

- sus efectos en la salud. EN: Juárez M, Olano A, Morais F, Editores. Alimentos funcionales. Madrid: Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología; 2005. p. 23-101.
38. Martínez-Maqueda D, Miralles B, Recio I, Hernández-Ledesma B. Antihypertensive peptides from food proteins: a review. *Food Funct.* 2012; 3:350-361.
 39. Nakagawa Y, Kitamura S, inventores. Processes for producing milk-derived alcoholic beverages. Patente Europea 032383, 1989.
 40. Tossavainen O, Suomalainen T, Sahlstein J, Mäyrä-Mákinen A, inventores. Process for producing a product containing antihypertensive tripeptides. Patente Americana 6972282, 2005.
 41. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano, T. Placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64:767-771.
 42. Seppo L, Kerojoki O, Suomalainen T, Korpela R. The effect of a *Lactobacillus helveticus* LBK-16H fermented milk on hypertension -a pilot study on humans. *Milchwissenschaft* 2002; 57:124-127.
 43. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela RA. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:326-330.
 44. Pripp AH. Effect of peptides derived from food proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res.* 2008; 52:1-9.
 45. Xu JY, Qin LQ, Wang PY, Li W, Chang C. Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr.* 2008; 24:933-940.
 46. Engberink MF, Schouten EG, Kok FJ, Van Mierlo LAJ, Brouwer IA, Geleijnse JM. Lactotripeptides show no effect on human blood pressure: Results from a double-blind randomized controlled trial. *Hypertension* 2008; 51:399-405.
 47. Usinger L, Jensen LT; Flambard B, Linnneberg A, Ibsen. The antihypertensive effect of fermented milk in individuals with prehypertension or borderline hypertension. *J Hum Hypertens.* 2010; 24:678-683.
 48. Cicero AFG, Gerocarni B, Laghi L, Borghi C. Blood pressure lowering effect of lactotripeptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2011; 25:425-436.
 49. Arsenault J, Lehoux J, Lanthier L, Cabana J, Guillemette G, Lavigne R, et al. A single-nucleotide polymorphism of alanine to threonine at position 163 of the human angiotensin II type 1 receptor impairs Losartan affinity. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:377-388.
 50. Sugai R, Murakami U, Yamori, Y, inventores. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Patente Japonesa 62270533, 1995.
 51. Nimmaguda R. New bioactive peptides for the nutritional industry. Presentación oral en SypplySide west Trade Show and Conference, Las Vegas, NV, 4-6 diciembre 2002.
 52. Recio I, Quirós A, Hernández-Ledesma B, Gómez-Ruiz JA, Miguel M, Amigo L, et al. inventores; Consejo Superior de Investigaciones Científicas, titular. Bioactive peptides identified in enzymatic hydrolyzates of milk caseins and method of obtaining same. Patente Mundial. WO/2006/131586, 2005 Jun.
 53. Davis ME, Rao A, Gauthier S, Pouliot Y, Gourley L, Allain A, inventores. Enzymatic treatment of whey proteins for the production of antihypertensive peptides, the resulting products and treatment of hypertension in mammals. Patente Americana. 6998259, 2006.
 54. Pins JJ, Keenan JM. The antihypertensive effects of a hydrolysed whey protein isolate supplement (BioZate® 1). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002; 16:68.
 55. Solah V A, Kerr DA, Adikara C D, Meng X, Binns CW, Zhu K, et al. Differences in satiety effects of alginate- and whey protein-based foods. *Appetite* 2010; 54:485-491.
 56. Chang KJ, Su YF, Brent DA, Chang JK. Isolation of a specific mu-opiate receptor peptide, morphiceptin, from an enzymatic digest of milk proteins. *J Biol Chem.* 1985; 260:9706-9712.
 57. Daniel H, Vohwinkel M, Rehner, Effect of Casein and beta-Casomorphins on Gastrointestinal Motility in Rats. *J Nutr.* 1990; 120:252-257.

BIBLIOGRAFÍA

58. Teschemacher H, Koch G, Brantl V. Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopolymers* 1997; 43:99-117.
59. Pedersen NL-R, Nagain-Domaine C, Mah S, Chariot J, Roza C, Toma D. Caseinomacropeptide specifically stimulates exocrine pancreatic secretion in the anesthetized rat. *Peptides* 2000; 21:1527-1535.
60. Gustafson DR, McMahon DJ, Morrey J, Nan R. Appetite is not influenced by a unique milk peptide: caseinomacropeptide (CMP). *Appetite* 2001; 36:157-163.
61. Lam SMS, Moughan PJ, Awati A, Morton HR. The influence of whey protein and glycomacropeptide on satiety in adult humans. *Physiology & Behavior* 2009; 96:162-168.
62. Aziz A, Anderson GH. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, interacts with proteins and their products of digestion to suppress food intake in rats. *J Nutr.* 2003; 133:2326-2330.
63. Hall WL, Millward DJ, Long SJ, Morgan ALM. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *Br J Nutr.* 2003; 89:239-248.
64. Nagaoka S, Futamura Y, Miwa K, Awano T, Yamauchi K, Kanamaru Y, *et al.* Identification of novel hypocholesterolemic peptides derived from bovine milk β -lactoglobulin. *Biochem Biophys Res Comm.* 2001; 281:11-17.
65. Morikawa K, Kondo I, Kanamaru Y, Nagaoka S. A novel regulatory pathway for cholesterol degradation via lactostatin. *Biochem Biophys Res Comm.* 2007; 352:697-702.
66. Prak K, Utsumi S. Production of a bioactive peptide (IIAEK) in *Escherichia coli* using soybean proglycinin A1aB1b as a carrier. *J Agric Food Chem.* 2009; 57:3792-3799.
67. Wakasa Y, Takakoshi C, Ohno T, Hirose S, Goto T, Nagaoka S, *et al.* The hypocholesterolemic activity of transgenic rice seed accumulating lactostatin, a bioactive peptide derived from bovine milk β -Lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2011; 59:3845-3850.
68. Berrocal R, Chanton S, Juillerat MA, Favillare B, Scherz J-C, Jost R. Tryptic phosphopeptides from whole casein. II. Physicochemical properties related to the solubilization of calcium. *J Dairy Res.* 1989, 56:335-341.
69. Meisel H, FitzGerald RJ. Biofunctional peptides from milk proteins: mineral binding and cytomodulatory effects. *Curr Pharm Design* 2003; 9:1289-1295.
70. Aimutis WR. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticarcinogenesis. *J Nutr.* 2003; 134:989S-995S.
71. Reynolds EC. Dairy components in oral health. *Aust J Dairy Technol.* 2003; 58:79-81.
72. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives. *J Am Dental Assoc.* 2008; 139:915-924.
73. Jollès P, Parker F, Floc'h F, Migliore D, Alliel P, Zerial A, *et al.* Immunostimulating substances from human casein. *J Immunopharmacol.* 1981; 3:363-369.
74. Silva SV, Malcata FX. Caseins as source of bioactive peptides. *Int Dairy J.* 2005; 15: 1-15.
75. Bellamy W, Takase M, Yamauchi K, Wakabayashi H, Kawase K, Tomita M. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Bioch Biophys Acta* 1992; 1121:130-136.
76. López-Exposito I, Pellegrini A, Amigo L, Recio I. Synergistic effect between different milk-derived peptides and proteins. *J Dairy Sci.* 2008; 91:2184-2189.
77. Recio I, Visser S. Identification of two distinct antibacterial domains within the sequence of bovine α_{s2} -casein. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1428:314-326.
78. López-Expósito I, Gómez-Ruiz JA, Amigo L, Recio I. Identification of antibacterial peptides from ovine α_{s2} -casein. *Int Dairy J.* 2006; 16: 1072-1080.
79. López-Expósito I, Minervini F, Amigo L, Recio I. Identification of antibacterial peptides from bovine k-casein. *J Food Prot.* 2006; 69:2992-2997.
80. Hill RD, Lahov E, Givol D. A rennin-sensitive bond in alpha and beta casein. *J Dairy Res.* 1974; 41:147-153.
81. Lahov E, Regelson W. Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances



BIBLIOGRAFÍA

- from milk: Casecidin, isracidin peptides. *Food Chem Toxicol.* 1996; 34:131-145.
82. Miyauchi H, Hashimoto S-I, Nakajima M, Shinoda I, Fukuwatari Y, Hayasawa H. Bovine lactoferrin stimulates the phagocytic activity of human neutrophils: Identification of its active domain. *Cell Immunol.* 1998; 187:34-37.
83. Kuwata H, Yip T-T, Tomita M, Hutchens TW. Direct evidence of the generation in human stomach of an antimicrobial peptide domain (lactoferricin) from ingested lactoferrin. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1429:129-141.
84. United Nations (2009) World Population Prospects: The 2008 Revision, Highlights, Working Paper. no. ESA/P/WP.210. New York: Department of Economic and Social Affairs Population Division.
85. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the radiation effects research foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51:410-414.
86. Pihlanto A. Antioxidative peptides derived from milk proteins. *Int Dairy J.* 2006; 16:1306-1314.
87. Kullisaar T, Songisepp E, Mikelsaar M, Zilmer K, Vihalemm T, Zilmer M. Antioxidative probiotic fermented goats' milk decreases oxidative stress-mediated atherogenicity in human subjects. *Br J Nutr.* 2003; 90:449-456.
88. Zemel MB, Sun X, Sobhani T, Wilson B. Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:16-22.
89. Nakamura H, Iwamoto M, Gata T, Washida K, Sekine K, Takase M, *et al.* Effects of milk casein-derived peptides on absolute oxyhaemoglobin concentrations in the prefrontal area and on work efficiency after mental stress loading in male students. *J Int Med Res.* 2008; 36:638-647.
90. Pripp AH. Quantitative structure-activity relationship of prolyl oligopeptidase inhibitory peptides derived from beta-casein using simple amino acid descriptors. *J Agric Food Chem.* 2006; 54:224-228.
91. Asano M, Nio N, Ariyoshi Y. Inhibition of prolyl endopeptidase by synthetic peptide-fragments of human beta-casein. *Agric Biol Chem.* 1991; 55:825-828.
92. Zabłocka A, Janusz M, Macała J, Lisowski J. A proline-rich polypeptide complex and its nonapeptide fragment inhibit nitric oxide production induced in mice. *Regul Peptides* 2005; 125: 35-39.
93. Boldogh I, Kruzel ML. Colostrinin(TM): an oxidative stress modulator for prevention and treatment of age-related disorders. *J Alzheimer's Dis.* 2008; 13:303-321.
94. Popik P, Bobula B, Janusz M, Lisowski J, Vetulani J. Colostrinin, a polypeptide isolated from early milk, facilitates learning and memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999; 64: 183-189.
95. Leszek J, Inglot AD, Janusz M, Lisowski J, Krukowska K, Georgiades JA. Colostrinin: a proline-rich polypeptide (PRP) complex isolated from ovine colostrum for treatment of Alzheimer's disease. A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Immunol Ther Exp.* 1999; 47: 377-385.
96. Bilikiewicz A, Gaus W. Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2004; 6:17-26.
97. Caroli A, Poli A, Ricotta D, Banfi G, Cocchi D. Invited review: Dairy intake and bone health: A viewpoint from the state of the art. *J Dairy Sci.* 2011; 94:5249-5262.
98. Donida BM, Mrak E, Gravaghi C, Villa I, Cosentino E, Zacchi E, *et al.* Casein phosphopeptides promote calcium uptake and modulate the differentiation pathway in human primary osteoblast-like cells. *Peptides* 2009; 30:2233-2241.
99. González de Mejía E, Vermont D. The role of nutraceutical proteins and peptides in apoptosis, angiogenesis, and metastasis of cancer cells. *Cancer Met Rev.* 2010; 29:511-528.
100. Lizzi AR, Carnicelli V, Clarkson MM, Di Giulio A, Oratore A. Lactoferrin derived peptides: mechanisms of action and their perspectives as antimicrobial and antitumoral agents. *Mini-Rev Med Chem.* 2009; 9:687-695.
101. Meisel H. Biochemical properties of peptides encrypted in bovine milk proteins. *Curr Med Chem.* 2005; 12:1905-1919.
-

Polifenoles del vino y microbiota humana: modulación y metabolismo

Bartolomé, B.
Moreno-Arribas, M. V.



Polifenoles del vino y microbiota humana: modulación y metabolismo

Bartolomé, B.; Moreno-Arribas, M. V.

Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL), CSIC-UAM.

Bartolomé Sualdea, Begoña

Doctora en Ciencias Químicas con habilitación como Enólogo, es actualmente Investigador Científico en el CIAL (CSIC-UAM). Iniciada en el Instituto de Fermentaciones Industriales, su trayectoria científica se ha centrado en la trascendencia sensorial y nutricional de los polifenoles presentes en los alimentos, en especial en el vino.

Moreno-Arribas, M. Victoria

Doctora en Farmacia, Especialista en Microbiología de los Alimentos y Habilitada como Enólogo, es actualmente Investigadora Científica del CSIC. Su investigación, iniciada en el Instituto de Fermentaciones Industriales, se centra en diferentes aspectos de la biotecnología enológica, con un interés especial en las implicaciones del vino en la salud. Es Delegada de España en la Organización Internacional de la Viña y el Vino (OIV) y Directora del Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL), CSIC-UAM.

RESUMEN

El vino, especialmente el vino tinto, es una de las fuentes más importantes de polifenoles de la dieta. Aunque es bien conocido el efecto positivo de los polifenoles en la prevención de incidencias cardiovasculares, un aspecto que ha recibido la atención más recientemente respecto a la bioactividad de los polifenoles del vino, es la interacción de estos compuestos con la microbiota humana (oral e intestinal), tema en el que se centra este capítulo. Esta interacción bidireccional polifenoles-microbiota engloba tanto el efecto de los compuestos fenólicos sobre las bacterias como el metabolismo microbiano de los compuestos fenólicos. Las últimas investigaciones apuntan a que la mayor parte de los polifenoles de la dieta se metabolizan en el colon por la microbiota intestinal, dando lugar a toda una gran diversidad de ácidos fenólicos y otros metabolitos que pueden tener mayor actividad a nivel fisiológico que los correspondientes precursores. El empleo de nuevos modelos de simulación gastrointestinal y de herramientas analíticas avanzadas y aproximaciones metabolómicas está suponiendo un avance en el conocimiento de cómo los polifenoles de la dieta, y especialmente el vino, afectan a la actividad fisiológica del organismo a través de su metabolismo e impacto en la microbiota intestinal.

Correspondencia: M. Victoria Moreno-Arribas. victoria.moreno@csic.es.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el vino es considerado una de las fuentes de alimento con mayor contenido en polifenoles bioactivos. La mayoría de estudios en este campo han revelado el papel clave de los compuestos fenólicos procedentes de la uva y del consumo moderado de vino sobre la salud del hombre, siendo los relacionados con las enfermedades cardiovasculares los que más atención han recibido (Davalos y Lasunción, 2009).

Cada vez más estudios confirman la importancia de la microbiota intestinal en la salud del hospedador, incluida la salud mental. Las bacterias intestinales, no sólo nos ayudan a maximizar la absorción de nutrientes y energía, también son fundamentales en las funciones de defensa del organismo. A pesar de que el metabolismo de los polifenoles comienza en la boca y continúa a lo largo del tracto gastrointestinal, la mayor parte de los polifenoles de la dieta se acumulan en el colon, donde son metabolizados por la microbiota intestinal, dando lugar a toda un elenco de ácidos fenólicos y otros metabolitos que pueden tener mayor actividad a nivel fisiológico que los precursores (Williamson y Clifford, 2010), y que también pueden ser absorbidos, aumentando de esta manera su biodisponibilidad (Selma y col., 2009). Diversos estudios sugieren que estos metabolitos fenólicos de origen microbiano pueden producir cambios en la población microbiana del colon, afectando en conjunto a la diversidad y actividad metabólica de la microbiota intestinal (Requena y col., 2010). Dentro de los compuestos fenólicos mayoritarios del vino que alcanzan el colon se encuentran las proantocianidinas o taninos condensados; cada vez son más las evidencias de su posible efecto sobre la microbiota intestinal y la repercusión fisiológica 'in vivo' de los metabolitos fenólicos resultantes de la interacción de los polifenoles del vino con la microbiota humana.

En este capítulo se recopilan los conocimientos más significativos relativos al efecto recíproco de la microbiota intestinal sobre los polifenoles del vino (metabolismo), así como de los compuestos fenólicos sobre el crecimiento de bacterias intestinales (modulación). De igual forma, se resumen los modelos de simulación y otros que se han aplicado al estudio de esta interacción polifenoles-microbiota, así como diversas aproximaciones analíticas para la integración e interpretación de los resultados.

POLIFENOLES DEL VINO

El término "fenólico" o "polifenólico" describe a los compuestos que poseen un núcleo bencénico sustituido con uno o varios grupos hidroxilos (-OH) y con una cadena lateral funcional. Los compuestos fenólicos provienen del metabolismo secundario de las plantas, y ejercen un importante papel en mecanismos de defensa frente a agentes externos como animales o infecciones microbianas, facilitan la polinización y dispersión de las semillas mediante señales que atraen a insectos y animales, y forman parte de mecanismos de protección frente a la radiación ultravioleta y/o agentes oxidantes.

En la uva, los polifenoles se localizan en las partes sólidas (hollejo y pepitas) y engloban una gran diversidad de estructuras químicas que incluyen compuestos flavonoideos (antocianos, flavonoles, flavan-3-oles monoméricos y oligoméricos, y taninos condensados o proantocianidinas), y no flavonoideos (ácidos hidroxibenzoicos e hidroxicinámicos, alcoholes fenólicos, y estilbenos). La composición fenólica del vino está condicionada tanto por diversos factores relacionados con la uva (variedad, suelo, geografía, clima, etc.), como por las prácticas enológicas.

En el vino, los polifenoles son responsables de muchas de sus propiedades organolépticas, fundamentalmente el color y la astringencia. El contenido total de polifenoles está alrededor de 50-400 mg/L para los vinos blancos y 900-1400 mg/L para los vinos tintos jóvenes, por lo que



un consumo moderado de vino (250 mL/día) supondría una ingesta de hasta 60 mg de polifenoles para los vinos blancos y 210 mg para los vinos tintos jóvenes. Respecto a su distribución por grupos de compuestos, los ácidos y derivados hidroxibenzoicos representan el 6% del total; los ácidos y derivados hidroxicinámicos, 1,1%; los estilbenos, 0,5%; los alcoholes, 3,8%; los flavanoles, 15%; los flavonoles, 3,6%; y las antocianinas, 70%, en vinos tintos y jóvenes (García-Ruiz y col., 2008). En proporción muy inferior se encuentran otros derivados antocianínicos como los piranoantocianos.

Durante las últimas décadas el papel de los polifenoles ha cobrado una notable importancia dentro del área de la nutrición debido a las numerosas evidencias científicas que demuestran que la ingesta a largo plazo de este tipo de compuestos tiene un impacto positivo sobre la menor incidencia de diferentes enfermedades de tipo cardiovascular, así como el cáncer y otras enfermedades degenerativas (para una revisión, ver Garrido, 2010; Pozo-Bayón y col. 2012). La mayoría de las evidencias que prueban los potenciales efectos beneficiosos de los compuestos fenólicos proceden de experimentos *in vitro*. Entre estos efectos se encuentra la inhibición de la oxidación de las LDL, uno de los principales mecanismos responsables del desarrollo de la aterosclerosis. Sin embargo, a medida que se avanza en su estudio, se evidencia que las actividades fisiológicas y mecanismos de acción de estos compuestos son más diversos y complejos. Así pues, los compuestos fenólicos pueden inhibir la proliferación de ciertas células cancerosas, la ingesta de colesterol, y la actividad de enzimas como telomerasas, ciclooxigenasas y lipooxigenasas que participan en procesos de inflamación. También interactúan en diferentes rutas de transducción de señales y pueden afectar a la regulación del ciclo celular, a la función plaquetaria, además de prevenir disfunciones en el endotelio.

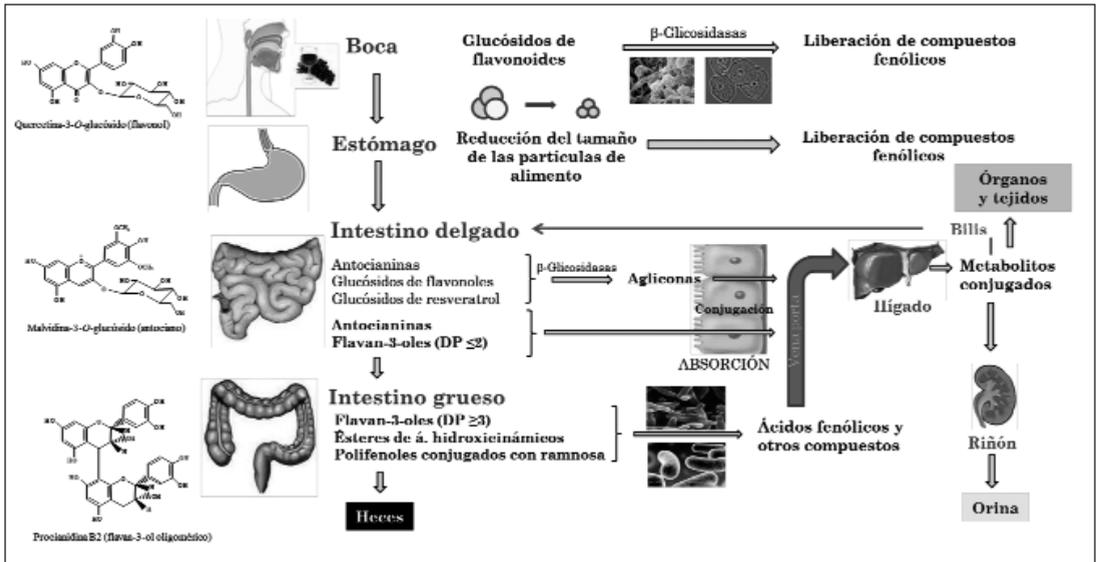
Ahora bien, para que los polifenoles de la dieta, y particularmente los del vino, puedan tener un efecto fisiológico relevante, primeramente deben ser biodisponibles, lo que implica su absorción, metabolismo y distribución en el organismo humano.

Metabolismo de los polifenoles en el organismo humano

Los polifenoles son considerados como xenobióticos por el organismo humano y como tal, son extensamente metabolizados y rápidamente eliminados del cuerpo humano. La liberación de los compuestos fenólicos de la matriz alimentaria se inicia en la boca durante la masticación. En la cavidad oral, los glucósidos de flavonoides pueden sufrir desglicosilación por la microbiota oral y/o por las células epiteliales, dando lugar a sus correspondientes agliconas (Figura 1). La actividad hidrolítica que comienza en la boca, continúa durante el paso del alimento por el tracto aerodigestivo hasta llegar al estómago, donde se reduce el tamaño de las partículas del alimento, lo que favorece la liberación de compuestos fenólicos.

Se ha estimado que un 5-10% de los polifenoles ingeridos se absorben a nivel del intestino delgado (Clifford, 2004), mientras que el restante 90-95 % alcanza el colon donde son catabolizados por la microbiota colónica en lactonas y diversos ácidos fenólicos antes de absorberse (Figura 1). De forma particular, los polifenoles glicosilados, como antocianinas, glucósidos de flavonoles y glucósidos de resveratrol, antes de ser absorbidos, se hidrolizan por las β -glucosidasas intestinales, aunque en el caso de los polifenoles del vino, se ha demostrado que los antocianos pueden ser absorbidos en su forma glicosilada. Por el contrario, los flavanoles monoméricos y en menor grado los dímeros de procianidinas pueden ser absorbidos directamente en el intestino delgado. Después de atravesar la barrera intestinal, los polifenoles son conjugados, primero en el intestino delgado y después en el hígado, convirtiéndose en derivados metilados, glucurónidos y sulfatos (metabolitos de fase II) (Scalbert y Williamson, 2000). Otros polifenoles del vino, principalmente los flavan-3-oles oligómeros con un grado de polimerización > 3 y los flavanoles

Figura 1. Esquema general del metabolismo de los polifenoles.



Adaptado de Cueva, 2011.

poliméricos (proantocianidinas o taninos condensados), ésteres de ácidos hidroxicinámicos, y polifenoles conjugados con la ramnosa como la rutina, no son absorbidos en sus formas nativas. Estos compuestos alcanzan el colon donde son metabolizados por la microbiota intestinal, dando lugar a ácidos fenólicos y otros compuestos que pueden ser absorbidos posteriormente y alcanzar el hígado donde son conjugados (Manach y col., 2004). Los derivados metilados, glucurónidos y sulfatos (metabolitos de fase II) pueden alcanzar el colon vía circulación enterohepática y ser susceptibles de degradación por parte de la microbiota intestinal. Finalmente, los metabolitos fenólicos son excretados vía orina como conjugados hepáticos.

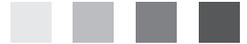
Las evidencias actuales sugieren que el metabolismo debido a la microbiota intestinal posee una gran relevancia en la biodisponibilidad de los polifenoles presentes en el vino y la uva. En la actualidad, un tema de especial interés científico es la trascendencia fisiológica del metabolismo microbiano de los polifenoles, especialmente de los flavan-3-oles característicos de alimentos como el vino, en diversas patologías, y en general, en el estado saludable del organismo humano.

MICROBIOTA HUMANA

El tracto buco-gastrointestinal humano aloja una microbiota abundante y diversa, dominada por bacterias anaerobias. Se estima que el número de bacterias presentes en la cavidad bucal es de aproximadamente 10^{11} bacterias/g en la placa dental y 10^8 - 10^9 bacterias/ml en la saliva, mientras que en las heces se puede llegar a 10^{11} - 10^{12} bacterias/g (Maukonen y col., 2008). Muchos de los géneros bacterianos se hallan tanto en muestras orales como colónicas, como es el caso de bifidobacterias y lactobacilos, aunque su incidencia es diferente, siendo más comunes los lactobacilos en la boca y las bifidobacterias en el colon.

Microbiota de la cavidad oral

La cavidad oral no es un ambiente homogéneo, sino que está constituida por distintos microambientes (mejillas, lengua, saliva, superficie dental, área gingival, etc.), cada uno de ellos



es colonizado por su propia microbiota. Por ejemplo, los dientes, por sus propiedades físicas y biológicas, son superficies estables, lo que permite la formación extensiva de biofilms complejos (placa dental) en especial en las regiones menos accesibles, como es el espacio entre los dientes y en los márgenes de las encías.

Entre las especies más comunes descritas en todos los microambientes de la boca se hallan los géneros *Gemella*, *Granulicatella*, *Streptococcus* y *Veillonella* (Aas y col., 2005), aunque existe gran variabilidad interindividual atendiendo a factores como la dieta, la edad y la alimentación. El desarrollo de la comunidad microbiana en la cavidad oral se inicia con la adhesión de especies de *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella* y *Neisseria* a las superficies mucosas. La complejidad de las comunidades se incrementa con el tiempo, y en especial cuando aparecen los dientes. Los colonizadores tempranos producen adhesinas, que se unen a receptores específicos de la saliva que recubre las superficies de toda la boca. La capacidad adhesiva de estos primeros colonizadores les confiere una ventaja selectiva para iniciar la formación del biofilm, retardando o previniendo la colonización por bacterias cariogénicas o patógenos periodontales.

La cavidad oral puede ser también un reservorio de bacterias que causan infecciones del tracto respiratorio, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (Zuanazzi y col., 2010). En la placa dental de pacientes hospitalizados se han hallado patógenos respiratorios como *Acinetobacter*, *Pseudomonas* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp y *S. aureus*, y se ha visto que su frecuencia de colonización aumenta en individuos con escasa higiene bucal y grandes cantidades de placa dental o periodontitis (Zuanazzi y col., 2010). En personas con periodontitis crónica, prevalecen especies patogénicas como *Enterococcus faecalis*, *S.aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *P. aeruginosa* y *Escherichia coli*, incluso en las zonas “sanas” de la boca, lo que demuestra la existencia de un proceso de infección cruzada entre los sitios que presentan periodontitis y los sanos en el mismo individuo (Souto y col., 2006).

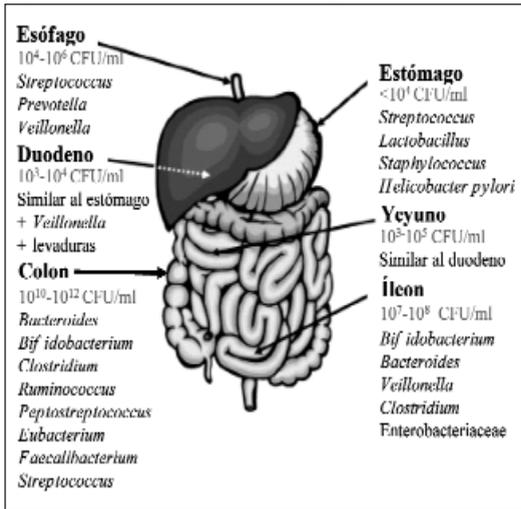
Microbiota intestinal

El ecosistema microbiano del intestino incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo (Guarner y Malagelada., 2003). Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, mientras que las bacterias en tránsito se ingieren continuamente a través de los alimentos, bebidas, etc.

En la microbiota del tracto gastrointestinal humano predominan miembros que pertenecen a cuatro divisiones o filos bacterianos: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria y Proteobacteria (para una revisión, ver Cueva, 2011). Se considera que la composición filogenética de la microbiota intestinal es específica y estable a lo largo del tiempo para cada individuo, encontrándose mayor variación entre individuos, que entre diferentes muestras de un mismo individuo tomadas durante una intervención dietética. La composición de especies varía a lo largo del intestino (Figura 2), existiendo también una gran variabilidad interindividual debido a factores como la edad, la dieta, el estrés y las enfermedades. Entre la microbiota asociada al esófago, destacan microorganismos pertenecientes a los géneros *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella*, que también aparecen en la cavidad oral. La densidad de colonización del tracto gastrointestinal se incrementa en 8 órdenes de magnitud desde regiones proximales del intestino delgado (10^3 bacterias/g) hasta el colon. En el estómago y el duodeno, el número de microorganismos se ve reducido debido a las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas; según se avanza en el intestino delgado, disminuye la acidez debido a la dilución de los ácidos, lo que facilita la colonización bacteriana, llegando a 10^{11} CFU/mL en el colon, que es donde se



Figura 2. Distribución y composición de las diferentes especies bacterianas en el tracto gastrointestinal.



Adaptado de Ouwehand y Verterlund, 2003.

encuentra la concentración más alta y la mayor diversidad. Entre los grupos bacterianos más abundantes en esta zona destacan miembros del género *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, y cocos Gram-positivos, mientras que en menor proporción encontramos *Enterococos* y representantes de la familia *Enterobacteriaceae*.

Actualmente, existen cada vez más evidencias de la influencia que ejerce la microbiota intestinal en la salud del hospedador, la cual va a depender en gran medida de los grupos bacterianos que colonicen el intestino. Así, en el intestino grueso las bacterias pueden dividirse en 3 grupos dependiendo de si pueden producir efectos perjudiciales, beneficiosos, o ambos efectos (Gibson, 1998). Es obvio que mantener un balance adecuado en el ecosistema, siempre a favor de las bacterias beneficiosas, es fundamental para nuestra salud. Las bacterias indeseables incluyen,

entre otras, especies del género *Clostridium*, *Staphylococcus* y *Veillonella*. Estas especies originan sustancias potencialmente perjudiciales, tales como productos putrefactivos, toxinas y carcinógenos, que pueden causar efectos como diarrea, infecciones, daño en el hígado, carcinogénesis y putrefacción intestinal. El uso de antibióticos de amplio espectro también puede favorecer el crecimiento de bacterias patógenas, como *Clostridium difficile*, que se asocia con episodios de diarrea.

En cuanto a las bacterias beneficiosas, entre las que se incluyen principalmente especies del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, juegan un papel básico en funciones nutricionales y de prevención de enfermedades, por lo que se usan como probióticos (Ventura y col., 2009). Entre los efectos atribuibles a estas bacterias destacan una disminución en la producción de gas, la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), inmunestimulación y actividad antitumoral.

A pesar de que la microbiota intestinal constituye todavía un ecosistema bastante inexplorado, existen determinadas enfermedades como pueden ser el cáncer de colon, el síndrome del colon irritable y la obesidad, que parecen asociarse con modificaciones en la composición y en la actividad de las bacterias del colon (Joly y col., 2010). Por tanto, mejorar el conocimiento de dicha microbiota y de la influencia en ella de los componentes de la dieta, es interesante para establecer estrategias de alimentación que, mediante la modulación de la microbiota intestinal contribuyan a la prevención de las enfermedades.

INTERACCIÓN DE LOS POLIFENOLES DEL VINO CON LA MICROBIOTA ORAL E INTESTINAL

De los apartados anteriores se deduce que el microbioma intestinal está implicado en el metabolismo de los compuestos fenólicos, particularmente los del vino, pero al mismo tiempo el crecimiento de las bacterias intestinales podría verse afectado por los propios compuestos fenólicos y/o sus metabolitos. Es decir, podemos decir que existe una *interacción bidireccional* entre los polifenoles del vino y/o sus metabolitos, y las bacterias del tracto buco-gastrointestinal. El balance final de estas interacciones estará supeditado a diversos factores, como la concentración



y estructura de los compuestos fenólicos, las características de las cepas bacterianas, etc. A continuación, se resumen los conocimientos actuales sobre ambos aspectos, metabolismo microbiano de polifenoles del vino y efecto de éstos sobre la microbiota intestinal humana. Previo a estas secciones, se describen algunos de modelos de simulación gastrointestinal, así como de diversas aproximaciones analíticas de evaluación de resultados que se han aplicado o se prevé aplicar en el estudio de las interacciones entre ingredientes alimentarios (i.e., polifenoles) y microbiota humana.

Modelos de simulación “in vitro” y aproximaciones analíticas

Modelos de simulación ‘in vitro’

En los últimos años se han desarrollado diferentes modelos de simulación *in vitro* para el estudio de las interacciones entre los polifenoles y la microbiota oral e intestinal. Los modelos de biofilm de la placa supragingival son de gran utilidad para evaluar la actividad antimicrobiana frente a la microbiota bucal asociada a la formación de placa y enfermedades como la periodontitis y la caries (Shapiro y col., 2010).

La simulación *in vitro* se emplea especialmente para evaluar las transformaciones que sufren los alimentos e ingredientes alimentarios durante el tránsito por el tracto gastrointestinal, ya que permite considerar regiones de difícil acceso fisiológico (estómago, intestino, colon) y las distintas variables fisiológicas, i.e. tiempos de retención, variaciones de pH, fluidos gastrointestinales, cambios de microbiota, etc. En lo que se refiere a la interacción entre los polifenoles y la microbiota intestinal, se precisa además de sistemas que tengan en cuenta la complejidad y diversidad de la microbiota intestinal. Los sistemas modelo más sencillos son las fermentaciones estáticas en ‘batch’. Se trata de pequeños reactores en serie que permiten evaluar cambios en la población microbiana intestinal de individuos diferentes así como estudiar la capacidad de la microbiota para metabolizar los compuestos del ingrediente/alimento.

En los últimos diez años, se han desarrollado simuladores dinámicos del tracto gastrointestinal que pretenden reflejar la mayoría de los parámetros fisiológicos que pueden influir en la microbiota intestinal y su actividad metabólica (De Boever y col., 2000). Estos sistemas contienen diferentes compartimentos que simulan el estómago, intestino delgado y colon. Entre ellos, cabe destacar los modelos TIM-1 y TIM-2 desarrollados en el TNO (Holanda), SHIME (Universidad de Gante, Bélgica) y, más recientemente, SIMGI (CIAL, CSIC-UAM, España).

Aproximaciones analíticas para el análisis y cuantificación de metabolitos fenólicos en fluidos biológicos

En el estudio de la interacción polifenoles-microbiota, se hace necesario disponer de métodos de análisis sensibles y robustos que permitan determinar los compuestos fenólicos de forma rápida y fiable en los fluidos biológicos humanos para poder caracterizarlos y cuantificarlos, y evaluar su biodisponibilidad.

La cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas (GC-MS) y la cromatografía de líquidos (LC) acoplada a detectores diodo array (DAD), electroquímicos (ECD) y, especialmente, espectrómetros de masas en tandem (ESI-MS/MS) son las técnicas analíticas más utilizadas para el análisis de los metabolitos fenólicos microbianos, que se encuentran en concentraciones del orden de micromoles en fluidos biológicos humanos (Muñoz-González y col., 2012). La cromatografía de gases ofrece una mayor resolución y sensibilidad pero requiere largos y laboriosos protocolos de preparación de las muestras que, en muchos casos, requieren la extracción previa de los metabolitos con extracción líquido-líquido (LLE) u otros procedimien-

tos de extracción seguidos de derivatización posterior de la muestra. Sin embargo, la cromatografía de líquidos requiere protocolos de preparación de las muestras más sencillos y rápidos, y permite una alta sensibilidad para la cuantificación de algunos metabolitos fenólicos cuando está acoplada a un detector MS/MS.

El rendimiento de la separación y la sensibilidad de las metodologías de LC-MS/MS puede ser mejorado con la utilización de cromatografía de líquidos de ultra alta eficacia (UPLC) la cual permite trabajar con columnas de menor diámetro interno y rellenas con partículas de sorbente más pequeñas (<2 μ m). Además permite trabajar a mayor presión (más de 15 000 psi). Esta metodología permite el análisis de muestras complejas, como los fluidos biológicos o los alimentos, de una forma mucho más rápida (Sánchez-Patán y col., 2011).

Las aproximaciones metabolómicas se han utilizado en aplicaciones clínicas, farmacéuticas y toxicológicas, y recientemente han adquirido importancia en las áreas de la alimentación y la nutrición. El metaboloma puede verse afectado por diferentes factores, externos e internos, y en el caso del metaboloma urinario la dieta puede provocar importantes cambios en su composición que pueden ser debidos a la presencia de metabolitos exógenos procedentes de los alimentos de la dieta. En el caso de los polifenoles, la metabolómica también supone una herramienta que permite identificar biomarcadores de ingesta o exposición a los mismos, y de esta forma establecer posibles asociaciones entre dieta y salud (Lorach y col., 2010).

Metabolismo de los polifenoles del vino por la microbiota oral e intestinal

Tras la ingestión de vino, es la cavidad oral la primera barrera que condiciona la biodisponibilidad de los compuestos. Las enzimas salivares y la acción de la microbiota oral pueden modificar los compuestos del fenólicos originalmente presentes en un alimento (Requena et al., 2010). Aunque hay muy pocos estudios que evalúen el metabolismo de los polifenoles en la cavidad oral, mediante estudios *in vitro* con cultivos celulares se ha comprobado que las bacterias de la boca y/o células del epitelio pueden hidrolizar los glucósidos de flavonol -que se encuentran en los vinos unidos en la posición C-3 a moléculas de glucosa, galactosa o ácido glucurónico- dando lugar a las correspondientes agliconas. La desglicosilación ocurre gracias a la acción de β -glucosidasas procedentes de las células epiteliales de la boca, así como de distintas cepas de bacterias lácticas que colonizan la boca. También se ha visto que *Streptococcus milleri*, aislada de la cavidad oral, es capaz de desglicosilar la rutina (quercetín-3-O-rutinósido) dando quercetina. Además, es importante considerar que también la saliva, por sí misma, puede modificar la estructura de los compuestos fenólicos del vino.

El metabolismo microbiano de los polifenoles del vino está ampliamente influenciado por su estructura química. Dentro de los compuestos fenólicos mayoritarios del vino que alcanzan el colon, destacan los oligómeros y polímeros de flavan-3-oles. En un trabajo de revisión reciente, Monagas y col., (2010) recopilan las posibles rutas de degradación de los flavan-3-oles monoméricos y procianidinas diméricas por la microbiota intestinal (Figura 3). El catabolismo de las procianidinas diméricas por la microbiota intestinal lleva consigo la apertura del anillo C, seguida de reacciones de lactonización, descarboxilación, deshidroxilación y oxidación entre otras. En el caso de los flavan-3-oles monoméricos unidos a ácido gálico, el catabolismo comienza gracias a la acción de esterasas microbianas, que rompen el enlace éster de ácido gálico, obteniéndose ácido gálico que será posteriormente descarboxilado dando lugar a pirogalol. A continuación, tiene lugar la apertura del anillo C de la (-)-epicatequina, dando lugar a difenilpropan-2-ol, el cual se convierte en 5-(3',4'-dihroxifenil)- γ -valerolactona en el caso de la (epi)catequina o 5-(3',4',5'-trihroxifenil)- γ -valerolactona en el caso de la (epi)galocatequina. La rotura del anillo de las valerolactonas da lugar a ácido 3,4-dihroxifenilvalérico el cual es posteriormente degradado en

de los compuestos fenólicos de la uva y del vino sobre la microbiota oral. Así, se ha investigado la actividad antimicrobiana de compuestos puros presentes en el vino frente a bacterias patógenas respiratorias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* del Grupo F, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae*, resultando *M. catarrhalis* la especie más susceptible a los compuestos fenólicos, especialmente al ácido gálico y al galato de etilo (Cueva, 2011). También se ha demostrado la actividad antimicrobiana de diferentes extractos fenólicos de vino y hollejos de uva (Furiga y col., 2009), y de orujo de uva (Thimothe y col., 2007) sobre distintas especies de *Streptococcus* spp. y otras bacterias responsables de la formación de caries dental. Además de actuar como antimicrobiano, el vino tinto también disminuye la adhesión inicial de las bacterias que forman el biofilm, contribuyendo de este modo a la prevención de enfermedades de la cavidad oral. Por último, se ha visto que las proantocianidinas presentes en las pepitas de la uva podrían contribuir positivamente a la remineralización de lesiones dentales producidas por la caries.

Respecto al efecto de los polifenoles del vino sobre la microbiota del colon, los estudios se refieren tanto a extractos de origen enológico, como a compuestos fenólicos presentes en el vino y/o sus metabolitos. Estudios con orujo de uva y vino diluido han mostrado actividad antimicrobiana frente a cepas patógenas de *E. coli*, *S. aureus* y *Salmonella* spp., entre otras (Dolara y col., 2005).

En el caso de los compuestos fenólicos y los metabolitos microbianos se ha descrito que son capaces de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas (para una revisión, ver Cueva, 2011), como *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *E. coli* y *Salmonella* spp.; sin embargo, no afectan al crecimiento de bacterias probióticas como *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. También se han llevado a cabo fermentaciones en sistemas modelo inoculados con heces humanas y (+)-catequina, comprobándose que este compuesto afecta de manera positiva el crecimiento del grupo de *C. coccoides-Eubacterium rectale* y *Bifidobacterium* spp., e inhibe el grupo de *C. histolyticum*, lo que sugiere que los flavanoles monoméricos ejercen un efecto modulador en la población microbiana (Tzounis y col., 2008). Recientemente, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo estudios de fermentación de tipo "batch" con extractos fenólicos de vino y de uva empleando también muestras fecales humanas. Los extractos de pepita de uva ricos en monómeros y dímeros de flavan-3-oles monoméricos y dimericos de pepita de uva muestran un efecto inhibitorio del grupo *Clostridium histolyticum* y mantienen y/o aumentan el crecimiento de bacterias beneficiosas y comensales como lactobacilos y enterococos (Sánchez-Patán y col., 2012; Cueva y col., 2012).

Los efectos de los flavan-3-oles monoméricos sobre las bacterias beneficiosas han sido parcialmente confirmados en estudios *in vivo* en pollos, cerdos y en humanos (Yamakoshi, 2001), en los que tras la ingesta de extractos de té verde se ha observado un aumento en las bacterias del género *Lactobacillus* y una disminución de la familia *Enterobacteriaceae*. Estudios similares empleando vino tinto desalcoholizado (Dolara y col., 2005) y un suplemento de pepita de uva (Yamakoshi, 2001) han mostrado un incremento en la población de especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Sin embargo, la administración a largo plazo de taninos condensados a ratas provocó cambios en la población microbiana hacia especies Gram-negativas resistentes a taninos (Smith y Mackie, 2004). La estructura química del compuesto fenólico es, sin duda, un factor que condiciona su actividad antimicrobiana, y que es necesario investigar en profundidad.

Actividades biológicas de los ácidos fenólicos y otros metabolitos microbianos

Debido a la presencia de polifenoles de alto grado de polimerización en algunos vinos como los tintos, la concentración de metabolitos (derivados de la acción de la microbiota intestinal) en plasma y orina puede ser mayor que la de los metabolitos de fase II. Además, la circulación en-



terohepática de estos metabolitos asegura su permanencia en plasma durante un tiempo prolongado en comparación con sus precursores, sugiriendo que podrían ejercer algún efecto fisiológico. En los últimos años, ha habido un notable incremento de los estudios encaminados a determinar los efectos beneficiosos de los metabolitos procedentes del metabolismo microbiano de los polifenoles. Además de su efecto modulador sobre el crecimiento de las bacterias que colonizan el intestino humano- aspecto que se ha comentado en la sección anterior- a los metabolitos fenólicos de origen microbiano se les atribuye actividad antioxidante, capacidad de inhibición de la agregación plaquetaria, actividad antiinflamatoria, actividad antiproliferativa en próstata y células cancerosas, actividad antitrombótica, y actividad estrogénica/antiestrogénica, entre otros efectos (para un revisión, ver Cueva, 2011).

Por otro lado, evidencias científicas recientes, indican que el vino y sus derivados parecen tener un efecto positivo en diferentes condiciones en la función cerebral, contribuyendo a reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, desordenes neurodegenerativos y efectos de la isquemia cerebral (Parkinson y enfermedad de Alzheimer, entre otros) (Spencer y col., 2012). Sin embargo, los mecanismos de acción y las posibles moléculas diana en el cerebro, son hasta el momento desconocidos. Una acción directa en el sistema nervioso central requiere la absorción de los compuestos responsables desde el sistema digestivo, su transporte en plasma y el paso de la barrera hematoencefálica. Aunque existe poca información experimental, algunos trabajos han demostrado que polifenoles derivados de plantas, o sus metabolitos, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, si bien las concentraciones que se alcanzan en cerebro pueden ser muy pequeñas y difíciles de medir.

En los últimos 5-10 años, ha aparecido información novedosa en relación con las implicaciones para la salud del eje 'cerebro-microbiota intestinal'. Diversos estudios enfatizan la importancia de la microbiota intestinal para el desarrollo cerebral y el comportamiento humano (Berthoud y col., 2011). Teniendo en cuenta que los polifenoles afectan tanto a la composición como al metabolismo de la microbiota intestinal, es posible que esta interacción pueda tener efectos no sólo en el tracto gastrointestinal, sino también indirectamente en el cerebro. Es necesaria investigación adicional que permita dilucidar las funciones biológicas que los metabolitos 'target' ejercen sobre el cerebro.

En definitiva, el catabolismo microbiano de los polifenoles es un aspecto clave para esclarecer su potencial actividad fisiológica en el organismo humano, y, por ende, los efectos beneficiosos asociados al consumo moderado de vino. Sin duda, hoy en día la descripción detallada de los metabolitos bacterianos derivados de polifenoles y su efecto biológico en el organismo constituye un reto importante en la investigación sobre este tipo de compuestos. Aunque los estudios apuntan a que efectivamente los polifenoles podrían modular la población bacteriana intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas y/o inhibiendo el crecimiento de patógenos, se requieren nuevos estudios que tengan en cuenta la complejidad de la dieta, la variabilidad interindividual de la microbiota humana y la capacidad de adaptación de la microbiota a lo largo del tiempo. En cualquier caso, ambos aspectos, metabolismo y modulación, deberán ser abordados conjuntamente, empleando para ello modernas aproximaciones integradoras.



BIBLIOGRAFÍA

- Aas, J.A., Paster, B.J., Stokes, L.N., Olsen, I., Dewhirst, F.E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* 43: 5721-5732.
- Aura, A-M. (2008). Microbial metabolism of dietary phenolic compounds. *Phytochem. Rev.*, 7: 407-429.
- Berthoud, H.R.; Shin, A.C.; Zheng, S.H. (2011) Obesity surgery and gut-brain communication. *Physiol. Behaviour.*, 105, 106-119.
- Clifford, M.N. (2004). Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implication for health. *Planta Med.* 70: 1103-1114.
- Cueva, C. (2011) Vino y salud: mejora de la calidad sanitaria del vino por hongos de la vid y modulación de la microbiota humana por polifenoles del vino. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- Cueva, C. Sánchez-Patán, F.; Monagas, M.; Watson, G.; Gibson, G.R.; Martín-Álvarez, P. J.; Bartolomé, B.; Moreno-Arribas, M. V. (2012). Degradation of grape seed flavan-3-ols by human faecal microbiota: changes in microbial groups and phenolic metabolites. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2012, aceptado.
- Dávalos, A., Lasunción, M.A. (2009). Health-promoting effects of wine phenolics. En "Wine chemistry and biochemistry" (M.V. Moreno-Arribas, M.C.Polo, Eds.), Springer, New York, pp. 571-591.
- De Boever, P; Deplancke, B; Verstraete, W. (2000). Fermentation by gut microbiota cultured in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem is improved by supplementing a soygerm powder. *J. Nutr.* 130: 2599-2606.
- Dolara, P, Arrigucci, S., Cassetta, M. I., Fallani, S., Novelli, A. (2005). Inhibitory activity of diluted wine on bacterial growth: The secret of water purification in antiquity. *Int J Antimicrob Agents.* 26: 338-340.
- Furiga, A., Lonvaud, A., Badet, C. (2009). In vitro study of antioxidant capacity and antibacterial activity on oral anaerobes of a grape seed extract. *Food Chem.* 113: 1037-1040.
- García-Ruiz, A., Bartolomé, B., Martínez-Rodríguez, A., Pueyo, E., Martín-Álvarez, P.J., Moreno-Arribas, M.V. (2008). Potential of phenolic compounds for controlling lactic acid bacteria growth in wine. *Food Control.* 19:835-841.
- Garrido, I. (2010) Polifenoles de la piel de la almendra (*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb): Extracción, caracterización química y perfil metabólico en humanos. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- Gibson, G.R. (1998). Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics. *Br. J. Nutr.* 80 (suppl.2): s209-s212.
- Guarner, F., Malagelada, J.R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet.* 360: 512-519.
- Joly, F., Mayeur, C., Bruneau, A., Noordine, M.L., Meylheuc, T., Langella, P., Messing, B., Duée, P.H., Cherbuy, C., Thomas, M. (2010). Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie.* 92: 753-761.
- Llorach, R., Garrido, I., Monagas, M., Urpi-Sarda, M., Tulipani, S., Bartolome, B., Andres-Lacueva, C. (2010). Metabolomics study of human urinary metabolome modifications after intake of almond (*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb) skin polyphenols. *J Proteome Res.* 9: 5859-5867.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin Nutr.* 79: 727-747.
- Maukonen, J., Mättö, J., Suihko, M.L., Saarela, M. (2008). Intra-individual diversity and similarity of salivary and faecal microbiota. *J. Med. Microbiol.* 57: 1560-1568.
- Monagas, M., Urpi-Sarda, M., Sanchez-Patan, F., Llorach, R., Garrido, I., Gomez-Cordoves, C., Andres-Lacueva, C., Bartolome, B. (2010). Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. *Food Funct.* 1: 233-253.
- Muñoz-González, C.; Pozo-Bayón, M.A.; Rodríguez-Bencomo, J.J., Cueva, C.; Martín-Álvarez, P.J.; Bartolomé, B.; Moreno-Arribas, M.V. (2012). Feasibility and application of liquid-liquid extraction combined with gas chromatography-mass spectrometry for the analysis of phenolic acids from polyphenols degraded by human faecal microbiota. *Food Chem.*, 133, 526-535.
- Ouwehand, A., Vesterlund, S. (2003). Health aspects of probiotics. *IDrugs.* 6: 573-580.
- Pozo-Bayón, M.A., Monagas, M., Bartolomé, B., Moreno-Arribas, M.V. (2012). Wine Features Related to Safety and Consumer Health: An Integrated Perspective. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 52: 31-54.



BIBLIOGRAFÍA

- Requena, T., Monagas, M., Pozo-Bayón, M.A., Martín-Álvarez, P.J., Bartolomé, B., del Campo, R., Ávila, M., Martínez-Cuesta, M.C., Peláez, C., Moreno-Arribas, M.V. (2010). Perspectives of the potential implications of wine polyphenols on human oral and gut microbiota. *Trends Food Sci. Tech.* 21: 332-344.
- Sánchez-Patán, F., Monagas, M., Moreno-Arribas, M.V., Bartolomé, B. (2011). Determination of microbial phenolic acids in human faeces by UPLC-ESI-TQ MS. *J. Agric. Food Chem.* 59: 2241-2247.
- Sánchez-Patán, F., Cueva, C., Monagas, M., Walton, G.E., Gibson, G. R., Quintanilla-López, J. E., Lebrón-Aguilar, R., Martín-Álvarez, P.J., Moreno-Arribas, M. V., Bartolomé, B. (2012). *In vitro* fermentation of a red wine extract by human gut microbiota: changes in microbial groups and formation of phenolic metabolites. *J. Agric. Food Chem.*, 60, 2136-2147.
- Scalbert, A., Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 130: 2073s-2085s.
- Selma, M.V., Espín, J.C., Tomás-Barberán, F.A. (2009). Interaction between phenolics and gut microbiota: Role in human health. *J. Agric. Food Chem.* 57: 6485-6501.
- Shapiro, S., Giertsen, E., Guggenheim, B. (2010). An *in vitro* oral biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouth rinses. *Caries Res.* 36: 93-100
- Smith, A.H., Mackie, R.I. (2004). Effect of condensed tannins on bacterial diversity and metabolic activity in the rat gastrointestinal tract. *Appl. Environ. Microbiol.* 70: 1104-1115.
- Souto, R., de Andrade, A.F.B., Uzeda, M., Colombo, A.P.V. (2006). Prevalence of "non oral" bacteria in subgingival biofilm of subjects with chronic periodontitis. *Braz. J. Microbiol.* 37: 208-215.
- Spencer JPE, Vafeiadou K, Williams, R.J., Vauzour, D. (2012). Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 33: 83-97.
- Thimothe, J., Bonsi, JA., Padilla-Zakour, OI., Koo, H. (2007). Chemical characterization of red wine grape (*Vitis vinifera* and *Vitis Interspecific Hybrids*) and pomace phenolic extracts and their biological activity against *Streptococcus mutans*. *J. Agric. Food Chem.* 55: 10200-10207.
- Tzounis, X., Vulevic, J., Kuhnle, G.C., George, T., Leonczak, J., Gibson, G.R., Kwik-Urbe, C., Spencer, P.E. (2008). Flavonol monomer-induced changes to the human faecal microflora. *Br. J. Nutr.* 99: 782-792.
- Ventura, M., O'Flaherty, S., Claesson, M.J., Turrioni, F., Klaenhammer, T.R., van Sinderen, D., O'Toole, P.W. (2009). Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: probiogenomics. *Nat. Rev. Microbiol.* 7: 61-71.
- Williamson, G., Clifford, M.N. (2010). Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? *Br. J. Nutr.* 104: s48-s66.
- Yamakoshi, J., Tokutake, S., Kikuchi, M., Kubota, Y., Konishi, H., Mitsuoka, T. (2001). Effect of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds on human fecal flora and fecal odor. *Microbiol. Ecol. Health Dis.* 13: 25-3.
- Zuanazzi, D., Souto, R., Mattos, B.A.M., Zuanazzi, M.R., Tura, B.G., Sansone, C., Colombo, A.P.V. (2010). Prevalence of potential bacterial respiratory pathogens in the oral cavity of hospitalised individuals. *Arch. Oral Biol.* 55: 21-28.
-

La obesidad poligénica:
aportación de los SNP
(Single Nucleotide Polimorphisms)

Marrodán Serrano, M. D.

Mesa Santurino, M. S.

González Montero de Espinosa, M.



La obesidad poligénica: aportación de los SNP (Single Nucleotide Polimorphisms)

Marrodán Serrano, M. D.; Mesa Santurino, M. S.; González Montero de Espinosa, M.

*Universidad Complutense de Madrid.
Grupo de Investigación EPINUT UCM (Ref. 920325) www.epinut.ucm.es.*

Marrodán Serrano, María Dolores

Es Profesora Titular de Antropología Física y Co-directora del Grupo de Investigación acreditado EPINUT-UCM (Ref.920325) sobre “Valoración de la Condición Nutricional en las Poblaciones Humanas y sus Aplicaciones Clínicas, Epidemiológicas y de Promoción de la Salud”. Es miembro del Consejo del Instituto Universitario de Ciencias Ambientales y de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación. Ha participado en numerosos proyectos de investigación, en buena parte orientados a la cooperación internacional con universidades de Argentina, Cuba, México, Venezuela y Marruecos. (marrodan@bio.ucm.es).

Mesa Santurino, María Soledad

Profesora Titular del Departamento de Zoología y Antropología Física de la Universidad Complutense de Madrid. Como líneas de investigación destacan la Antropometría y el análisis de la Variabilidad Genética de las Poblaciones Humanas. Miembro de los grupos de investigación UCM: 1. “Valoración de la Condición Nutricional en las Poblaciones Humanas y sus Aplicaciones Clínicas, Epidemiológicas y de Promoción de la Salud” (EPINUT). 2. “Genética Forense y Genética de las Poblaciones Humanas”. (mesa@bio.ucm.es).

González Montero de Espinosa, Marisa

Miembro del Grupo de investigación EPINUT, acreditado por la UCM sobre “Valoración de la Condición Nutricional en las Poblaciones Humanas y sus Aplicaciones Clínicas, Epidemiológicas y de Promoción de la Salud”. Coordinadora del Seminario Didáctico Permanente de Ciencias del Colegio de Doctores y Licenciados de Madrid (CDL). Autora de múltiples publicaciones sobre crecimiento y condición nutricional durante la adolescencia. Ha participado en muchos proyectos sobre autopercepción de la imagen corporal y su aplicación en la prevención de Trastornos del Comportamiento Alimentario (TCA). Directora de múltiples cursos de formación del profesorado de Secundaria y Bachillerato. Ha realizado también diversas investigaciones sobre determinación y prevención de la obesidad en escolares. (mglezmontero@gmail.com).

Correspondencia: María Dolores Marrodán Serrano. marrodan@bio.ucm.es.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es hoy en día uno de los mayores retos para la salud Pública. Por primera vez en la historia de la humanidad, a comienzos del siglo XXI, el número de personas con sobrepeso superó la cifra de las desnutridas, ya que mientras 900 millones de individuos sufrían de hambruna alrededor de 1300 millones estaban sobrealimentados. Doce años más tarde, según recientes datos de la Food and Agriculture Organization (FAO) publicados en este mismo mes de octubre (1), la desnutrición crónica ha disminuido en todos los continentes excepto en África donde, por el contrario, ha incrementado su prevalencia. Se estima que en el 2015 el exceso de peso afecte alrededor de 1500 millones de habitantes, lo que representa el 21% de la población mundial. Para completar este panorama cabe añadir que la obesidad manifiesta una tendencia secular positiva tanto en los países ricos como en aquellos de baja renta *per capita* o en vías de desarrollo, donde coexiste con la desnutrición y conforma el nuevo paradigma de “obesidad en la pobreza” que fue definido por Peña y Bacallao (2). El avance del exceso ponderal es sobre todo inquietante en la población infanto-juvenil ya que según el International Obesity Task Force (IOTF) al comienzo de este siglo se contabilizaban unos 155 millones de niños con sobrepeso y de 30 a 45 millones con obesidad (3). También estudios recientes muestran que las estrategias seguidas para frenar su avance no han dado los resultados esperados (4,5).

En la década de los 90 del pasado siglo, se hicieron estudios familiares con gemelos que pusieron de manifiesto la heredabilidad del exceso ponderal, sin analizar cuáles eran los genes implicados en la obesidad, constatando que entre el 40 y el 70% de las variaciones del Índice de Masa Corporal (IMC) se debían a factores genéticos (6,7); igualmente se identificaron genes vinculados a determinados síndromes asociados a fenotipos severos, cuya sintomatología se manifiesta con una importante sobrecarga ponderal (8). Tales investigaciones mostraron, obviamente, que la obesidad posee un trasfondo genético que no se puede ignorar, aunque el principal responsable de su imparable aumento es el cambio ambiental ligado al fenómeno de la transición nutricional (9). Sin embargo, no todos los individuos responden de la misma manera frente a dichos cambios en el patrón de dieta y actividad física de manera que, en un ambiente similar, la prevalencia del sobrepeso es dispar entre unos grupos humanos y otros. Los estudios actuales están dirigidos a conocer en profundidad la perspectiva genética ligada a la obesidad común y su variabilidad poblacional. En este sentido, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) resultan una interesante herramienta para evaluar la susceptibilidad genética frente a un ambiente obesogénico.

Un SNP, también denominado “snip” es una variación en la secuencia del ADN que afecta a una sola base adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) en una secuencia del genoma, y que sucede al menos en el 1% de la población. De hecho, se considera que se trata de una mutación puntual que, en el trascurso de la evolución, se ha llegado a fijar en una parte de los individuos de la especie, por lo que resulta un polimorfismo útil en genética de poblaciones. Tal como se representa en la Fig 1. un ejemplo de SNP sería la secuencia ATGGGCTTACG, que en algunas personas comprendería una forma alternativa (o alelo) ATGGGATTACG, porque una C se ha visto sustituida por una A en una ubicación concreta. Se estima que hay más de un millón de SNP o polimorfismos bialélicos en el genoma humano y se considera que su papel es aumentar la variabilidad genética a nivel individual y poblacional.

Se han descrito ya varios millones de SNP distribuidos por todo el genoma, estimándose que aproximadamente hay uno cada 500 o 1000 nucleótidos. Por otra parte, las investigaciones efectuadas hasta el momento, han puesto de relieve que la inmensa mayoría de los SNP identificados no son responsables directos de enfermedad pero, sin embargo, resultan útiles como marcadores para la localización de la misma en el mapa del genoma humano. Debido a que sólo entre el 3 y el 5 por ciento del ADN es codificante, la mayoría de los SNP se localizan



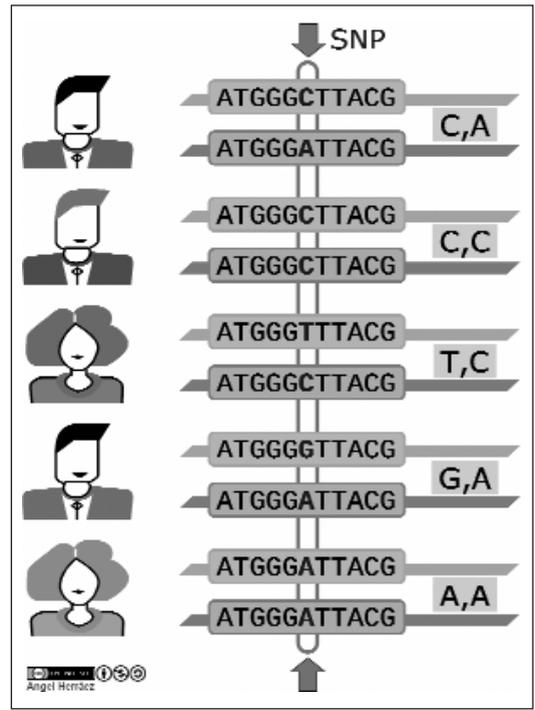
fuera de las secuencias de codificación (exones), algunos en lugares donde no se asientan genes conocidos y otros próximos a genes cuya función se relaciona con distintas alteraciones o patologías (10); también con la progresión o severidad de la enfermedad, la respuesta a fármacos e incluso a factores como el ejercicio o la dieta. Por ello, el descubrimiento y análisis de los SNP ha supuesto un notable avance no sólo para la identificación de características causadas por la interacción de múltiples genes, sino también para su prevención y tratamiento.

LOS POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO Y LA IDENTIFICACIÓN DE LOS GENES QUE PREDISPONEN A LA OBESIDAD COMÚN

El hallazgo de una alteración del gen de la leptina en ratones obesos y la equiparación con su homólogo humano en 1994 (11) permitió, por primera vez, establecer la relación entre la alteración de un gen concreto y la aparición de obesidad, abriendo un campo de estudio que ha conducido a una rápida expansión de las bases genéticas de la obesidad, que son actualmente el eje fundamental de los análisis poblacionales en el campo de la biomedicina. Cabe señalar que, aunque los estudios de una amplia parte del genoma constituyen hoy en día el objeto de la mayoría de las investigaciones sobre obesidad, durante los últimos 15 años se ha trabajado en el estudio de genes candidatos. La identificación de estos genes se ha hecho mediante estudios de genética molecular, generalmente basados en modelos animales y en análisis familiares. Mediante este método se analizan partes codificantes del genoma de las cuales hay evidencia de su papel en la regulación del balance de energía en modelos animales o en formas de obesidad extrema.

En un principio estas investigaciones se referían a unas pocas variantes por gen, pues su estudio era muy costoso, con una orientación hacia mutaciones no sinónimas, por sus posibles implicaciones a nivel funcional. Posteriormente, con los avances tecnológicos, los costes bajaron y se pudo analizar sistemáticamente la variación dentro un gen, identificando los SNP diana y sus haplotipos asociados sin necesidad de tener que secuenciar el gen completo. En la mayor parte de los casos de obesidad identificados por este método, se trata de una obesidad de tipo monogénico, en la que basta la sola aparición de una mutación en un determinado gen para que se manifieste la condición. En este caso, el modelo de variación genética es sencillo, de tipo mendeliano, en el que está implicado un gen y su variante o variantes correspondientes. Por lo general, los fenotipos de los individuos afectados son severos, suelen aparecer en la infancia y se pueden asociar a alteraciones del sistema neuroendocrino. Este modelo es el que corresponde al del gen de la leptina (LEP) y del gen receptor de la leptina (LEPR), del gen ALMS1 con mutaciones que producen el Síndrome de Alström, las alteraciones genéticas que ocasionan el Síndrome de Momo y otras varias. Pueden verse en The Human Obesity Gene Map (12) Online Mendelian Inheritance in Man: OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> y en la página web: <http://obesitygene.pbrc.edu>.

Figura 1. Esquema de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).



Sin duda, el conocimiento de la función de estos genes en el metabolismo constituye un avance muy importante para una comprensión más profunda de la regulación del peso corporal.

A nivel poblacional, la obesidad de origen monogénico constituye una mínima proporción, por lo que este capítulo se dedica, sobre todo, a la predisposición genética a la obesidad común. Su base hereditaria es de tipo poligénico y por tanto mucho más difícil de dilucidar, ya que una sola variante por sí misma tiene un efecto pequeño sobre el fenotipo y sólo la combinación aditiva con otras variantes genéticas hacen el efecto suficiente para dar como resultado un fenotipo obeso. Por ello, el camino para la identificación de variantes genéticas asociadas a dicho fenotipo obeso resulta más difícil y su abordaje se está llevando a cabo a través de dos estrategias fundamentales: los análisis de ligamiento y los de asociación (13). Los primeros, emplean genealogías familiares en donde se identifican los individuos con el fenotipo a estudiar (en este caso, individuos obesos). Se compara el modelo de segregación de marcadores genéticos (polimorfismos previamente definidos correspondientes a lugares cromosómicos concretos) o de ciertas regiones del genoma y la aparición de fenotipos en los individuos del grupo familiar. En estos casos, las variantes genéticas estudiadas tienen que ser suficientes para responder a la aparición de la obesidad y el análisis comparativo en diferentes familias puede proporcionar la evidencia de un ligamiento positivo.

En los estudios de asociación, a partir determinados lugares del genoma, se intenta identificar si un determinado alelo (de un marcador), un haplotipo (varios alelos de distintos marcadores) o un genotipo (de un individuo) aparece con mayor frecuencia en personas obesas, respecto al grupo de individuos no afectados. Las zonas del genoma analizadas para este fin, en su mayoría corresponden a regiones no codificantes, es decir, que no son responsables de síntesis de proteínas, aunque pueden encontrarse cercanas topográficamente a genes concretos (14). En el caso de aparecer asociación fenotipo/genotipo, se puede plantear que el marcador está causalmente involucrado en la predisposición a la obesidad o que cerca (a una distancia de unos pocos kb) hay secuencias en la cadena de ADN que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el marcador, generalmente regiones codificantes, y que afectan al estado de la característica analizada. En las dos anteriores estrategias de análisis, los marcadores más frecuentemente utilizados son los SNP o polimorfismos de una sola base, definidos en el apartado anterior.

Aunque desde un primer momento la variación genética entre individuos a través de los SNP se reconoció de especial importancia debido a su elevada proporción dentro del genoma y grado de variabilidad interindividual y poblacional, sin embargo, el estudio de los SNP resultaba complicado por la necesidad de una alta tecnología, su elevado precio y complejidad en la biocomputación. Hoy en día, el mercado ha desarrollado plataformas tecnológicas de genotipado, donde se analizan simultáneamente gran cantidad de SNP, con un coste relativamente asequible y también se cuenta con programas estadísticos apropiados para su análisis riguroso. Esta metodología corresponde a los estudios de asociación del conjunto del genoma o Genome-Wide Association Studies, (GWAS) que consisten en investigar el genoma a través de cientos o miles o, incluso, millones de SNP a la vez, para identificar alelos de riesgo en alguno de ellos, que aparecen más frecuentemente en las personas con una característica concreta, como la obesidad, respecto a las que no la tienen. Los tamaños muestrales son generalmente muy grandes, miles de personas, ya que con ello se obtienen unos resultados más seguros.

Una vez conocidos los SNP asociados a obesidad, el paso siguiente consiste en la identificación de genes cercanos a esos SNP que, en teoría, pueden tener variantes alélicas, alguna de las cuales puede estar relacionada con la aparición de la obesidad. Es decir, que se daría un desequilibrio de ligamiento entre el SNP correspondiente y el gen cercano. Después, el estudio



directo del gen en cuanto a sus variantes alélicas y función, permitiría establecer el modo de actuación del mismo por lo que respecta a la predisposición a la obesidad. Sin embargo, es necesario actuar con mucha cautela en los análisis de asociación. Éstos requieren de una serie de condiciones previas que no son fáciles de cumplir y que pueden ocasionar alteraciones en los resultados o llevar a interpretaciones equivocadas. Debido a ello, la comunidad científica debate la fiabilidad de los resultados obtenidos en algunos estudios ya que existen problemas, sobre todo, en relación a la aparición de falsos resultados positivos, estratificación de las poblaciones (heterogeneidad genética), replicabilidad en otros grupos humanos y otros aspectos relacionados con las herramientas estadísticas utilizadas (15). En la tabla 1, se relacionan algunos de los SNP que, de acuerdo a estudios recopilados en la bibliografía, han mostrado asociación significativa con variables antropométricas que permiten diagnosticar obesidad.

LOS ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN ENTRE SNP Y OBESIDAD ENTRE EL 2007 Y LA ACTUALIDAD

A pesar de toda la problemática comentada, los análisis de asociación, son ampliamente utilizados en la actualidad y estudios a gran escala en distintas poblaciones han puesto de manifiesto que la posesión de ciertos alelos o genotipos de SNP, asociados a genes, son

Tabla 1. Principales SNP asociados a indicadores antropométricos de obesidad.

CROMOSOMA	SNP	ASOCIACIÓN	ALELO DE RIESGO	GEN PRÓXIMO
16	rs9939609	Peso, IMC, perímetro de la cintura, masa grasa, pliegues adiposos, % de grasa corporal	A	FTO
16	9935401	Peso, IMC	A	FTO
16	8061518	Peso, IMC	A	FTO
16	9930333	Peso, IMC	G	FTO
16	rs6499640	Peso, IMC	A	FTO
16	rs8050136	Peso, IMC	A	FTO
16	rs3751812	Peso, IMC	T	FTO
16	rs7190492	Peso, IMC	G	FTO
16	rs7193144	IMC	C	FTO
16	rs8044769	Peso, IMC	C	FTO
16	rs1421085	IMC	C	FTO
16	rs17817449	IMC	G	FTO
16	rs1558902	IMC	A	FTO
16	rs9930506	IMC, perímetro cadera, peso	G	FTO
6	rs1534020	Peso, IMC	G	MAP3K4
1	rs3753519	Peso, IMC, perímetro cintura	G	HSD11B1
7	rs516147	Peso, IMC	A	NPY
7	rs16131	Talla, peso, IMC	G	NPY

FTO (Fat mass and obesity associated), MAP3K4 (Mitogen-activated protein kinase 4), HSD11B1 (Hidrosteroid 11-beta dehidrogenase 1), NPY (Neuropeptide Y).

factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad común, cuando se supera la economía de subsistencia y se adoptan patrones de conducta alimentaria propios de las globalización. El año 2007 constituye el inicio de este tipo de estudios, en la mayor parte de los cuales se toma el Índice de Masa Corporal como referencia, al ser un indicador antropométrico fácil de obtener y que se correlaciona bien con la adiposidad en el adulto (16). Uno de los artículos pioneros en este ámbito es el de Frayling *et al.* (17), quienes realizaron un análisis de asociación entre cerca de 500.000 SNP autosómicos e IMC en muestras de individuos europeos con Diabetes de tipo 2 (DT2), obesos y controles, constatando una asociación significativa entre SNP localizados en una región cercana al gen Fat Mass and Obesity Associated (FTO) localizado en el cromosoma 16 y la obesidad común. En el mismo trabajo, se encontró asociación con DT2, aunque parece que ésta está mediatizada a través del IMC. La asociación más fuerte correspondió a rs9939609 (alelo de riesgo A) y los efectos eran aditivos respecto a los valores del IMC: AA>AT>TT. Los homocigotos AA pesaban en promedio alrededor de 3 kilos más que los correspondientes TT y su IMC cerca de 1 Kg/m² más. Este SNP se localiza en el intrón 1 del gen FTO y está altamente correlacionado con otros 45 SNP dentro de una región de 47 Kb. De acuerdo a la información procedente de HapMap (Haplotype Map of the Human Genome), las mayores frecuencias del alelo de riesgo A del rs9939609 corresponden a la población africana (0,52), seguido por la europea (0,45). La población asiática presenta una frecuencia del alelo A más baja (0,19). El gen FTO está muy cerca del gen KIAA1005 y muestra un perfil de expresión similar, por lo que Frayling *et al.* (17) sugieren que estos SNP pueden tener también un efecto en la regulación del citado gen.

Otros dos estudios llevados a cabo en el mismo año (18,19) confirmaron la asociación entre la obesidad común y el gen FTO, a pesar de que el tamaño de las muestras no fue demasiado grande. Después del 2007, cabe destacar que se incrementaron los esfuerzos por aumentar el número de individuos componentes de la muestra (para poder identificar variantes con efectos pequeños) y el número de SNP a analizar. Para ello, se formaron consorcios (GWAS) que implicaron a distintos equipos de investigación. Cabe reseñar el trabajo de Loos *et al.* (20) en donde el tamaño de la muestra es de 16876 individuos de ascendencia europea e identifican, además del FTO, un nuevo gen implicado en la obesidad común: MC4R. Los resultados de este nuevo gen fueron confirmados por Chambers *et al.* 2008 sobre una muestra de asiáticos y europeos. La frecuencia del alelo de riesgo es mayor (0,36) en asiáticos respecto a europeos (0,27).

Desde finales del 2008 se han ido sucediendo nuevos trabajos que han contribuido de manera notable a ampliar el número de SNP relacionados con genes de adiposidad común, a través del IMC y peso. Algunos de estos SNP se encuentran en desequilibrio de ligamiento, por lo que es aconsejable la elección de sólo uno de ellos para los estudios posteriores. También cabe destacar que la frecuencia de las variantes de riesgo es relativamente importante en las poblaciones analizadas y su efecto combinado solamente explica una pequeña fracción de los cambios de IMC y peso. Los valores medios de estas variables, para cada uno de los genotipos, también son indicativos de la intensidad en la relación genotipo-fenotipo. De todos ellos, interesa destacar dos trabajos: el primero, de Thorleifsson *et al.* (21), en donde interviene la empresa deCODE Genetics, que estudian más de 300000 SNP en series constituidas por miles de personas procedentes del norte de Europa (Islandia, Holanda y Dinamarca), norteamericanos de origen europeo y afroamericanos. También se introducen datos ya estudiados de diabéticos DT2 y la asociación se realiza utilizando el IMC y peso como medidas de obesidad. En este estudio se encuentran asociaciones entre IMC y/o peso en 29 SNP portadores de variantes de riesgo que alcanzaron un nivel de significación importante. Están localizados en 11 cromosomas diferentes y cercanos a algún gen, alguno de ellos ya se había identificado previamente, pero la mayoría correspondían a nuevas asociaciones. Algunos de



estos SNP se encuentran en desequilibrio de ligamiento y la intensidad de la asociación era variable. Muchas de las variantes asociadas se encuentran localizadas cerca de genes que se expresan sobre todo en el cerebro y/o muestran tener una función en el desarrollo o actividad neuronal. Este aspecto no es de extrañar teniendo en cuenta donde se localizan los centros reguladores del apetito. Se utilizó una parte pequeña de la muestra para estudiar la expresión génica en tejido adiposo y sangre.

El segundo trabajo a destacar es de Willer *et al.* (22) que analizan la asociación entre IMC y SNP sobre una serie de más de 32000 personas de origen europeo. Para ello, cuentan con el consorcio GIANT (Genetic Investigation of ANthropometric Traits). Se lleva a cabo un estudio a gran escala, tanto de SNP como de individuos. En este trabajo se han encontrado 35 SNP que muestran una asociación significativa con IMC. Estos SNP, se localizan en 8 lugares diferentes del genoma, relacionados con genes concretos, de los cuales 2 ya eran conocidos (FTO y MC4R). La mayor parte de las asociaciones fueron confirmadas en el estudio de Thorleifsson *et al.* (21) citado arriba, analizando los SNP en una GWAS independiente. El estudio también confirma que muchos de los genes asociados tienen una expresión importante en el sistema nervioso central. De esta manera, son ya más de 60 los lugares del genoma que han mostrado un cierto grado de asociación con estimadores de obesidad. La determinación del mecanismo preciso de actuación de estos genes y cómo regulan concretamente los niveles de adiposidad en el organismo está todavía por conocer. Actualmente, las investigaciones se orientan no sólo a la identificación de nuevos SNP, sino al estudio preciso de los genes ligados a esos SNP, tanto respecto a su función y expresión génica como a su variabilidad genotípica, a nivel de poblaciones.

En general, los primeros macro-estudios de asociación se elaboraron a partir de datos recopilados en historias clínicas y, por ello, se limitan a asociar los marcadores polimórficos con el peso o el IMC exclusivamente, datos que además en ciertos casos no son medidos sino auto-reportados por el sujeto, hecho que confiere un cierto grado de imprecisión. A partir del 2010, surgen trabajos con muestras de menor tamaño pero tomadas por los propios investigadores o en los que se tienen en cuenta otras dimensiones antropométricas tomadas específicamente con el fin de llevar a cabo el análisis de asociación genética. Así ha ocurrido en un estudio en población croata (23) donde se tomaron medidas relacionadas con la composición corporal (pliegues subcutáneos, perímetros) y se estudiaron 29 SNP en una muestra de 843 individuos adultos, o en el elaborado por Sentinelli *et al.* (24) en 752 adultos italianos obesos, en los que se investigó la asociación entre las variantes rs9939609 y rs9930506 y la edad a la que debutó el estado de sobrepeso u obesidad. Otra orientación ha sido investigar la asociación entre los polimorfismos del FTO y la composición corporal a lo largo de la ontogenia en estudios de tipo longitudinal, como es el caso del efectuado por Rutters *et al.* (24) en niños alemanes a los que se hizo un seguimiento entre los 12 y 17 años y en el que se observaron variaciones en función de la edad, posiblemente ligadas a los cambios endocrinos durante el desarrollo puberal. Por otra parte, las investigaciones con muestras en edad pediátrica han permitido confirmar que las variantes de riesgo para los alelos FTO rs0039609, rs1861868, rs421085 y rs17817449 y alguna de sus combinaciones haplotípicas son comunes en niños y adolescentes obesos tanto en población española (25) como alemana (26).

Hasta el año 2010, se habían realizado más de 600 estudios GWA, que dieron como resultado asociación significativa entre 904 SNP y 105 características o enfermedades; entre ellos, 20 fueron estudios de asociación con el peso, el IMC u otros parámetros antropométricos identificativos de obesidad como el perímetro de la cintura (27). En su Tesis Doctoral, Olza Meneses (28) relaciona un total de 72 SNP cercanos a 66 genes que, a fecha de 2011 y de acuerdo a la literatura científica, se habían encontrado significativamente asociados a la obesidad. En cualquier



caso la asociación entre los SNP y la obesidad se encuentra sin duda mediatizada por el efecto de la dieta y del ejercicio, aspectos que intentan dilucidar algunos de los trabajos publicados en los últimos dos o tres años.

El Estudio HELENA (29) sobre una muestra de 752 adolescentes de varios países europeos puso de relieve que el efecto del FTO rs9939609 era mucho menor en los adolescentes que hacían ejercicio que en los sedentarios (+0,17 vs +0,65 por alelo de riesgo (A) para el IMC, +0,40% vs +1,70% para el porcentaje de grasa y +0,60 vs 1,15 cm para el perímetro de la cintura). Resultados contrarios se obtuvieron en el trabajo de Liu *et al.* (30), que emplearon Densitometría Dual de Rayos X (DEXA) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para analizar la masa grasa además de medidas directas de la adiposidad y su distribución como pliegues subcutáneos y perímetro de la cintura. Dichos autores observaron una marcada asociación del alelo A (FTO rs9939609) con los indicadores antropométricos, pero sin influencia del ejercicio ni de la dieta. En la misma línea, el efecto del ejercicio atenuando la influencia de las variantes del FTO sobre la predisposición a la obesidad, se ha constatado en adultos pero no así en niños, de acuerdo al meta-análisis llevado a cabo sobre una muestra procedente de 45 estudios europeos y americanos (31) que recopiló información de 218166 sujetos mayores de edad y 19268 individuos menores de 18 años.

Ciertos estudios recientes, como el de Corella *et al.* (32) han mostrado claramente que la dieta modula la asociación entre el gen FTO y el IMC. Dichos autores analizaron una amplia muestra de adultos que habían participado en sendos estudios llevados a cabo en Estados Unidos, el Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN) sobre 2163 sujetos de origen europeo y el Boston Puerto Rican Health Study (BPRHS) en el que se enrolaron 1200 sujetos de origen hispano y caribeño. Los mencionados autores observaron que las personas homocigotas para el alelo de riesgo respecto a las variantes rs9939609 o rs1121980 mostraban un mayor IMC sólo cuando su ingesta de grasas saturadas respecto al total de energía consumida era significativamente superior al consumo promedio. Cuando el consumo de ésta grasa era bajo, la asociación entre los mencionados SNP y el IMC no existía. Resultados similares se habían obtenido en el denominado Malmö Diet and Cancer Study (33), en que se analizaron 4839 adultos ya que la variante de riesgo FTO 9939609 (alelo A) no se encontró asociada con el IMC en los sujetos con un bajo consumo de grasas (IMC= 25,7 en los TT; IMC = 25,9 en los AA, $p=0,42$). En un estudio posterior, sobre una muestra de 22799 sujetos entre 44 y 74 años, el mismo equipo (34) constató que si bien el FTO rs9939609 se hallaba asociado a la composición corporal (masa grasa y masa magra medida mediante impedancia eléctrica) e incluso a la mortalidad, dicha asociación se hallaba mediatizada tanto por el consumo de grasa como por el nivel de actividad física desarrollado.

El papel del consumo de grasa y del perfil lipídico de la dieta sobre la expresión fenotípica de la obesidad asociada al rs9939609 ha sido puesto de manifiesto también en un reciente artículo elaborado por Moleres *et al.* (35) que analizan una muestra de 354 adolescentes españoles, comprobando que en los portadores del alelo de riesgo (TA, AA) las grasas saturadas representan más del 12,6% de la energía total consumida. Por otra parte, en el Finnish Diabetes Prevention Study (36) en que se enrolaron 479 adultos finlandeses de ambos sexos a quien se hizo un seguimiento longitudinal de la dieta durante tres años, se constató que la susceptibilidad genética a la obesidad que supone la variante de riesgo del alelo FTO rs9939609 estaba significativamente modulada únicamente por el bajo consumo de carbohidratos, ya que ajustando para otros factores como la edad, el sexo o la ingesta total de energía, existían diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el IMC de los sujetos TT (30,6 kg/m²) TA (31,3 kg/m²) y AA (34,5 kg/m²) respectivamente. Otra investigación que apunta en la misma dirección es la publicada por Ahmad *et al.* (37) efectuada sobre una muestra de 21.675 mujeres participantes en el



Women's Genome Health Study (WGHS). En este caso el polimorfismo FTO genotipado fue el rs8050136, junto a variables antropométricas, dieta y hábitos de ejercicio. Observando que el efecto del alelo de riesgo (A) sobre el IMC era aditivo en función del consumo calórico diario y de la actividad física semanal.

A pesar de la gran contribución que los estudios citados han supuesto, la asociación entre SNP y obesidad común debe seguir siendo investigada, tanto por lo que respecta al papel protector que determinadas conductas, como el ejercicio, la dieta, el sueño etc puedan ejercer sobre la predisposición al acúmulo de grasa, como por lo que se refiere al análisis de muestras procedentes de regiones étnica o geográficamente diferentes. Ello permitirá desentrañar los fundamentos genéticos de la predisposición a la obesidad común así como diseñar planes individual o poblacionalmente adaptados para su prevención y manejo.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Dr. Ángel Herráez que ha diseñado y dibujado la figura que ilustra este capítulo. A la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) Proyectos A-025549/09 y A/ 030303/2010 que ha financiado el trabajo. A la SEDCA por darnos la oportunidad de participar en esta obra.

BIBLIOGRAFÍA

1. The State of Food Insecurity in the World 2012. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome 9 October 2012.
2. Peña M, Bacallao J. La obesidad en la pobreza: un nuevo reto para la salud pública. Publicación Científica 576. OPS. 2000.
3. Lobstein T. Prevalence and trends in childhood obesity. In Crawford D, Robert WJ, Ball K, Brug J (Edt). *Obesity Epidemiology: From Aetiology to Public Health*. Oxford University Press. 2010.
4. Rudolf MC, Levine R, Feltbower R, Connor A, Robinson M. The TRENDS project: development of a methodology to reliably monitor the obesity epidemic in childhood. *Arch Dis Child*. 2006; 91:309-311.
5. Albala C, Corvalan C. Epidemiology of obesity in children in South America. In: Moreno LA, Pigeot I, Ahrens W (Editors). *Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents*. Springer Series on Epidemiology and Public Health. 2011; 2(1):95-110.
6. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav. Genet.* 1997; 27: 325-351.
7. Atwood LD. Genomewide linkage analysis of body mass index across 28 years of the Framingham Heart Study. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71:1044-1050.
8. González Montero de Espinosa M, Marrodán MD y Mesa MS. La obesidad: una perspectiva secular, genética y poblacional. En Daschner A y Gómez Pérez JL. (Ed). *Medicina evolucionista. Aportaciones pluridisciplinares*. 2012; 1:56-73.
9. Popkin B. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:289-298.
10. Hardy J, Singleton A. Genome Wide Association Studies and human disease. *N Engl J Med* 2009; 360:1759-1768.
11. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
12. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity*. 2006; 14:529-644.

BIBLIOGRAFÍA

13. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I. *et al.* Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat. Genet.* 2008; 40:768-775.
14. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ *et al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461:747-753.
15. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, Goldstein DB, Little J, Ioannidis JPA, Hirschhorn JN. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev, Genetics.* 2008; 9:356-368.
16. Bouchard CB, BMI, fat mass, abdominal adiposity and visceral fat: where is the "beef"? *Int J Obes* 2007; 31:1552-53.
17. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007; 316:889-894.
18. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, *et al.* Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3:e115.
19. Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:297-310.
20. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I. *et al.* Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat. Genet.* 2008; 40:768-775.
21. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, *et al.* Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genetics* 2008; 41:18-24.
22. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM *et al.* Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics.* 2009; 41:25-34.
23. Zhang G, Karns R, Narancic NS, Sun G, Cheng H, Missoni S, Durakovic Z, Rudan P, Chakraborty R, Deka R. Common SNPs in FTO gene are associated with obesity related anthropometric traits in an island population from the eastern Adriatic coast of Croatia 2010 *PLoS One.* 2010; 28,5(4):e10375.
24. Sentinelli F, Incani M, Coccia F, Capocci D, Cambullì V *et al.* Association of FTO polymorphisms with early age of obesity in obese Italian subjects. *Experimental Diabetes Research* 2012; doi: 10.1155/2012/872176.
25. Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, Torres G, García de Cáceres MT *et al.* Association of FTO gene polymorphisms and morbid obesity in the population of Extremadura (Spain) *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(5):203-209.
26. Schum J, Blumenstock G, Weber K, Schweizer R, Plaff C *et al.* Variants of the FTO gene in obese children and their impact on body composition and metabolism before and after lifestyle intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; doi:10.1055/s-0031-1295403.
27. Hindorf LA, Hall PN, Metha JP, Manolio TA. Catalog of Published Genome Wide Association Studies. 2011. Disponible en: www.genome.gov/gwastudies.
28. Olza Meneses J. Análisis de polimorfismos asociados al síndrome metabólico en niños obesos. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
29. Ruiz JR, Labayen I, Ortega FB, Legry V, Moreno LA *et al.* Attenuation of the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(4):328-333.
30. Liu G, Zhu H, Lagou V, Gutin B, Stallmann-Jorgensen IS, Treiber FA, Dong Y, Snieder H. FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Med Genet.* 2010; 9:11:57.
31. Kilpeläinen T, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonesedt E *et al.* Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218166 adults and 19268 children. *Plos Medicine* 2011; 8:11, e1001116.
32. Corella D, Arnett DK, Tucker KL, Kabagambe EK, Tsai M *et al.* A High intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass



BIBLIOGRAFÍA

- and obesity-associated gene and BMI. *Journal of Nutrition*, 2011 doi:10.3945/jn.111.143826.
33. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Erikson U, Wirfalt E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1418-1425.
34. Sonestedt E, Gullberg B, Erikson U, Wirfalt E, Hedblad B, Orho-Melander M. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in FTO. *International Journal of Obesity*, 2011; 35:1641-1049.
35. Molerés A, Ochoa MC, Rendo-Urteaga T, Martínez-González MA, Azcona San Julian MC, Martínez A, Martí A. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs99396909 polymorphism of the fat and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. *Br J Nutr* 2012; 107:533-538.
36. Lappalainen T, Lindström J, Paananen J, Erikson JG, Karhunen JT *et al.* Association on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 2012 doi:10.1017/S00007114511007410.
37. Amhad T, Lee IM, Paré G, Chasman DI, Rose L, Ridker P, Mora S. Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women, *Diabetes Care* 2011; 34:675-680.
-

Estudio de la interrelación de los factores ambientales, dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad infantil

Navarro Solera, M.

Valls Bellés, V.

Codoñer-Franch, P.



Estudio de la interrelación de los factores ambientales, dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad infantil

Navarro Solera, M.¹; Valls Bellés, V.²; Codoñer-Franch, P.^{1,2}

1 Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España.

2 Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Valencia. España.

Navarro Solera, María

Diplomada en Nutrición Humana y Dietética y Licenciada en Ciencia y Tecnología de Alimentos.

Valls Bellés, Victoria

Doctora en Bioquímica.

Codoñer-Franch, Pilar

Doctora en Medicina, Profesora Titular de Universidad y Jefe del Servicio de Pediatría del HU Dr. Peset. Las líneas preferentes de investigación son el estrés oxidativo y la nutrición infantil.

RESUMEN

La obesidad es uno de los trastornos más prevalentes tanto en la población adulta como entre los niños y adolescentes. El incremento constante y generalizado en el aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad han dado lugar a la creación del término “ambiente obesogénico” que pretende ser “la suma de todas las influencias que el entorno, oportunidades y condiciones de la vida tienen en promover la obesidad en individuos y poblaciones”. Aunque el aumento en la prevalencia de la obesidad en los últimos 30 años es probablemente debido a cambios en el entorno, existe igualmente una fuerte evidencia de la existencia de un componente genético en el riesgo de obesidad. Los individuos con alto riesgo de obesidad en base a su perfil genético podrían ser más sensibles a los efectos de un ambiente poco saludable.

Correspondencia: Pilar Codoñer-Franch. pilar.codoner@uv.es.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye actualmente una pandemia que afecta tanto a los países desarrollados como en vías de desarrollo, afectando tanto a adultos como a niños y adolescentes (1). La obesidad infantil presenta especiales características, puesto que incide en edades tempranas de la vida en un organismo en desarrollo y favorece la aparición de comorbilidades en la edad adulta como son la resistencia insulínica, diabetes tipo 2, hipertensión o hiperlipidemia aumentando con ello el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad global (2). Además, la obesidad se ha relacionado con enfermedades hepáticas, renales, trastornos psiquiátricos, alteración de la capacidad cognitiva, e incluso con ciertos tipos de cáncer.

A diferencia de la edad adulta, la definición de obesidad en la infancia y adolescencia no ha sido consensuada en su totalidad, pero, a pesar de sus deficiencias, la clasificación basada en el índice de masa corporal (IMC) es la más extendida. Este índice refiere, aunque en un modo imperfecto, la cantidad de grasa corporal calculada mediante el cociente entre el peso y la altura elevada al cuadrado (Kg/m^2). En los adultos se considera sobrepeso un IMC entre 25-30 Kg/m^2 y obesidad $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$. En la población pediátrica, los valores de IMC deben relativizarse en cuanto a edad y sexo ajustándose a las tablas de referencia correspondientes. Se considera que un IMC \geq percentil 85 según edad y sexo es sobrepeso y \geq percentil 95 es obesidad, de acuerdo con los criterios actuales de la International Obesity Task Force (IOTF) (3).

La prevalencia de la obesidad ha ido aumentando de manera preocupante en todas las edades, sexos y grupos étnicos, estimándose que se está produciendo un incremento de 0,4 kg/m^2 por década desde 1980 (4). El país más afectado por este cambio se trata de Finlandia, con un aumento de la obesidad de más del 4,5%. España presentó un 3,25%, situándonos en el tercer lugar de los países que más está aumentando su población obesa. De esta forma, la situación actual de la obesidad en España es una de las más preocupantes; un 48% de la población adulta presenta un peso inadecuadamente alto; un 35,4% de la población presenta sobrepeso y un 13,1% es obesa, situándonos en una situación intermedia entre los países de la Unión Europea. En la población infantil y juvenil la prevalencia alcanza cifras muy elevadas (26,1% de la población entre 6-9,9 años es obesa y el 19,1% presenta sobrepeso), situándose a la cabeza de la Unión Europea (5).

Es tal la progresión que presenta la obesidad que se ha estimado que hacia 2030, existirán 2,16 mil millones de personas con sobrepeso y 1,12 mil millones de personas con obesidad a nivel mundial. Por lo tanto, el conocimiento de la etiopatogenia de este trastorno es de la mayor importancia no sólo para nuestra población infantil actual sino también para los adultos en los que se convertirán.

El incremento constante y generalizado en el aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad dieron lugar a la creación del término “ambiente obesogénico”. El término obesogénico fue utilizado por primera vez en la década de los noventa como una hipótesis que pudiera explicar la pandemia de obesidad actual y pretende ser “la suma de todas las influencias que el entorno, oportunidades y condiciones de vida que tienden a promover la obesidad en individuos y poblaciones”. Aunque el aumento en la prevalencia de la obesidad en los últimos 30 años es probablemente debido a cambios en el entorno, existe igualmente una fuerte evidencia de la existencia de un componente genético en el riesgo de obesidad (6). Esta evidencia se basa en estudios familiares en los que la concordancia de la grasa corporal entre gemelos se ha demostrado mayor que en mellizos, incluso en entornos diferentes. Así, se ha estimado una heredabilidad de aproximadamente 0,7 para el IMC en adultos y niños, al igual que con otras medidas de la obesidad como la circunferencia de la muñeca o la distribución local y global de la grasa. Esto significa que alrededor del 70% de la variación en adiposidad entre personas podría tener una base genética, consecuencia de lo cual, los individuos con alto riesgo de obesidad en base a su perfil genético podrían ser más sensibles a los efectos de un ambiente poco saludable (6).



FACTORES QUE INFLUYEN EN LA OBESIDAD INFANTIL

Factores genéticos

Aunque existen algunos síndromes de herencia monogénica con un fenotipo de obesidad como el síndrome de Prader Willi Labhart, la búsqueda de variantes genéticas relacionadas con la obesidad común está siendo muy complicada, lo cual no es sorprendente debido a la naturaleza poligénica de este trastorno (7). En la actualidad, una de las herramientas de mayor potencia para detectar asociaciones de variantes genéticas con enfermedades son los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*). Sin embargo, son necesarios llevar a cabo gran cantidad de controles de calidad ya que pueden presentar una elevada tasa de falsos positivos, falsos negativos y un sesgo en la selección de los individuos y por lo tanto es imprescindible realizar una validación de los resultados con poblaciones independientes. En estos estudios se comparan millones de variantes genéticas o polimorfismos (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Se estima que en el genoma humano existen aproximadamente 10 millones de SNP a lo largo de todo el genoma, sin embargo, no todos son de interés clínico.

Principales polimorfismos relacionados con la obesidad

A partir de los últimos trabajos publicados basados en análisis de todo el genoma se consideran como más importantes las variantes génicas descubiertas recientemente con una posible justificación biológica, como las de los genes *Olfactomedin 4* (OLFM4) y *Mitochondrial Ribosomal Protein S22* (MRPS22), así como otras presentes en genes estrechamente relacionados con la obesidad, principalmente los genes *Fat Mass and Obesity associated* (FTO) y *Melanocortin 4 Receptor* (MC4R).

El gen OLFM4 no ha sido directamente implicado en la obesidad pero sí en el contexto de diversos cánceres y en especial con la incidencia de *Helicobacter pylori* (8). Sin embargo existen algunas observaciones que lo relacionan con la microbiota del intestino y a su vez ésta con el riesgo de obesidad. Por su parte, el gen MRPS22 codifica una proteína mitocondrial ribosómica involucrada en la síntesis de proteínas implicadas en el equilibrio energético de la célula (9), que podría también tener una influencia en la génesis de la obesidad. El gen FTO codifica una proteína nuclear cuya función no ha sido dilucidada en su totalidad, aunque ha sido relacionada con el sistema nervioso y cardiovascular, encontrándose fuertemente asociada con el IMC, el riesgo de obesidad y la diabetes tipo 2. El gen MC4R codifica un receptor transmembrana perteneciente a la familia de los receptores de melanocortina. Las mutaciones en MC4R parecen tener una penetrancia incompleta así como cierta codominancia, siendo las alteraciones genéticas de este gen las más conocidas que predisponen a la obesidad.

Gen MC4R

Es un gen localizado en el cromosoma 18 q que codifica una proteína, de 322 aminoácidos, por un único exón en la región 18q22. Se expresa fundamentalmente en el núcleo hipotalámico paraventricular y en el área hipotalámica lateral que son regiones del cerebro implicadas en el control del apetito, existiendo un agonista endógeno [hormona alfa-melanocítica estimulante (α -MSH)] y un antagonista [proteína Agouti relacionada (AgRP)] que compiten por la unión a la proteína MC4R. Debido a su papel en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético, interfiere en la variación de la ingesta alimentaria y la actividad física. También se ha comprobado su papel en la oxidación de las grasas y el metabolismo de nutrientes (10). La obesidad infantil vinculada con mutaciones del gen MC4R se relaciona con las formas comunes de la obesidad de inicio temprano. Del mismo modo, se encuentra en las formas excepcionales de obesidad monogénica recesiva con penetrancia completa, así como en las formas poligénicas de la obesidad común.



Interacción de la genética con el control del apetito

La ingesta energética básicamente se produce como respuesta a señales de hambre. En el ser humano existe otro factor que es el apetito, siendo éste una respuesta consciente a la sensación placentera que se produce en la ingesta de determinados alimentos, y que depende de los hábitos alimenticios y de las características organolépticas de los alimentos. Tanto el hambre como el apetito tienen distintas vías de integración en el sistema nervioso central, ya que el hambre responde a reflejos inconscientes y el apetito a reflejos condicionados.

En el control de la ingesta hay dos sistemas de regulación: el sistema de regulación a corto plazo y el sistema de regulación a largo plazo. El sistema a corto plazo se encarga de regular el apetito y por tanto del inicio y finalización de comidas individuales. Responde fundamentalmente a señales gastrointestinales o “factores de saciedad” que se acumulan durante la alimentación y que contribuyen a terminar la ingesta. Aunque las señales de saciedad pueden afectar el tamaño de las comidas individuales, no están directamente involucradas en la regulación del peso corporal. La regulación a largo plazo se produce mediante señales o “factores de adiposidad” que se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo, como la leptina e insulina y que actúan a nivel central. Se encargan del balance energético por periodos prolongados, es decir, de la regulación del peso corporal.

Sistema de regulación a corto plazo

El sistema de regulación de la ingesta a corto plazo actúa modulando las señales de saciedad que se generan procedentes de la comida que se está ingiriendo. Tras la entrada de alimento en el tracto digestivo, dichas señales regulan la cantidad de comida y la duración de la ingesta en un corto período de tiempo y pueden ser de diferentes tipos:

- Señales de tipo metabólico: Los niveles sanguíneos de glucosa, de aminoácidos y de ácidos grasos estimulan directamente o a través de neurotransmisores las neuronas del sistema nervioso central.
- Señales de tipo digestivo: A su vez, pueden ser de dos tipos:
 - De tipo nervioso: Por activación de receptores (que se activan por distensión gástrica), quimiorreceptores y mecanorreceptores intestinales, se produce una respuesta de saciedad.
 - De tipo hormonal: En respuesta al alimento, el tracto gastrointestinal secreta una gran variedad de péptidos que pueden tener efecto anorexígeno u orexígeno. Estos péptidos actuarán en su mayoría de forma doble, de forma endocrina a nivel del hipotálamo y por vía nerviosa, fundamentalmente en los receptores colinérgicos del nervio vago.

En este sistema de regulación los nutrientes son los que van a desencadenar los efectos, bien anorexígenos u orexígenos.

Efecto anorexígeno:

- Las proteínas son los macronutrientes que presentan mayor poder saciante, debido a la inducción en la secreción de colecistoquinina, hormona que induce saciedad.
- Los hidratos de carbono tiene una capacidad saciante similar a las proteínas. Su acción se debe a la secreción de péptidos saciantes (péptido similar al glucagón y amilina) al contactar con los receptores de la mucosa del intestino delgado, y al retraso del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal.
- Las grasas son el nutriente con menor capacidad saciante. Por ejemplo, tras un desayuno rico en grasas suele haber una comida posterior más abundante. El contacto de la grasa con



el intestino estimula la secreción de la apolipoproteína A IV en el propio intestino y en el hipotálamo, que tendría un efecto inhibitorio de la ingesta en el sistema nervioso central. Pero en los pacientes con una dieta habitual rica en grasas, se reduce esta respuesta, por lo que se predispone a la hiperfagia y a la obesidad.

Efecto orexígeno: Está mediado en gran parte a través de la grelina, que es una hormona liberada al torrente sanguíneo por la pared gástrica ante la falta de alimento, y es inhibida por las calorías consumidas en forma de proteínas y glúcidos más que en forma de lípidos. A lo largo del día, los niveles de grelina en plasma se elevan en ausencia de ingesta y disminuyen rápidamente en forma postprandial. Esto sugiere que el péptido juega un papel importante en la regulación de la ingesta a corto plazo.

Sistema de regulación a largo plazo: Señales de adiposidad

A largo plazo, las reservas de energía del cuerpo informan al cerebro de su exceso o de su déficit, mediante las llamadas señales de adiposidad: leptina, producida en los adipocitos e insulina, en los islotes pancreáticos.

La hormona derivada del adipocito, leptina (de leptos=delgado) se secreta de forma proporcional a los depósitos de grasa corporal, por lo que un aumento en la adiposidad y en el peso corporal provoca un incremento en sus concentraciones circulantes, inhibiendo la alimentación, mientras que el ayuno y la pérdida de peso inhiben su secreción, lo que provoca una activación de los estimulantes del apetito a nivel hipotalámico (11). Sin embargo, la mayoría de pacientes obesos presenta resistencia a la acción de la leptina, aunque no se conoce bien los mecanismos por los cuales esto se produce. Dentro de los posibles procesos se postula un defecto en el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica para alcanzar los receptores hipotalámicos y dar lugar a su activación.

La hormona pancreática insulina presenta un modo de acción similar a la leptina.

Integración en el sistema nervioso central de las señales de saciedad y orexigénicas

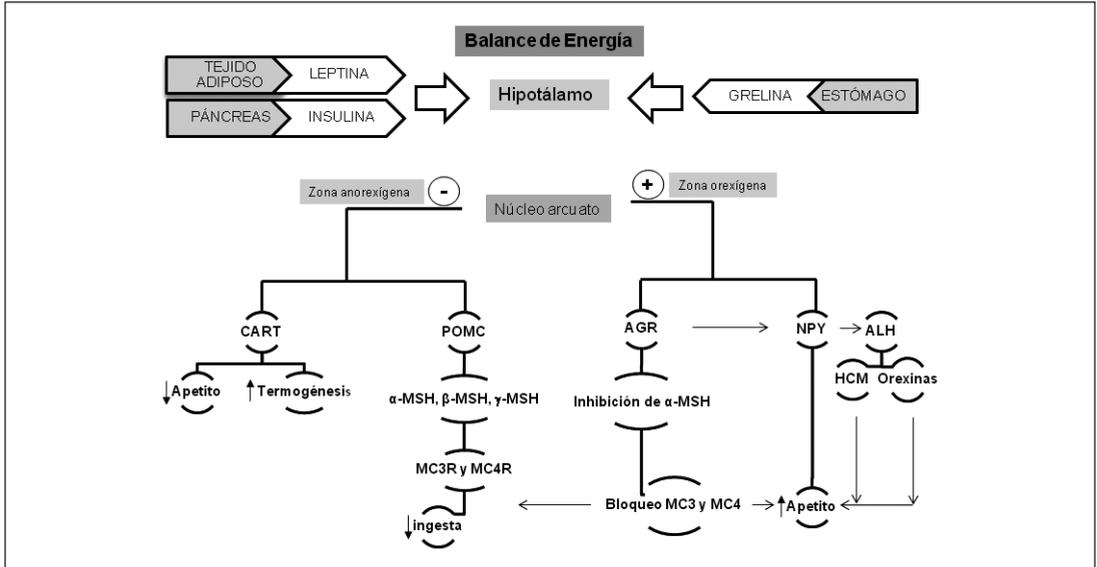
El modelo homeostático del control del balance energético y del peso corporal fue establecido a mediados del s. XX por Gordon Kennedy. El planteamiento de este modelo incluye la existencia de señales circulantes, generadas en proporción a los depósitos de grasa, que son la que influyen de forma coordinada tanto el consumo de alimentos como el gasto energético para mantener el peso corporal. Tras experimentación animal, lesionando selectivamente ciertas regiones hipotalámicas, se demostró el papel central del hipotálamo en esta regulación (12).

El núcleo arcuato del hipotálamo es un centro clave en el control del balance de la energía corporal y por tanto de la ingesta a corto y largo plazo y del gasto energético. Tiene receptores para la leptina y la insulina y contiene dos zonas bien diferenciadas en las que hay dos tipos de neuronas implicadas en la homeostasis energética, una orexígena y otra anorexígena.

- Las neuronas NPY/AgRP: Estas neuronas producen el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con Agouti (AgRP). Este último reduce la señalización a través de la MSH, ya que es un antagonista competitivo de los receptores MC4R, con lo que se promueve el consumo de alimentos y disminuye el gasto energético.
- Grupo neuronal que produce a) proopiomelanocortina (POMC), precursor de las hormonas melanocito estimulantes (α -MSH, b-MSH, g-MSH) que actúan sobre los receptores de melanocortina (MC3R y MC4R) cuya activación genera una disminución de la ingesta, y b) el transcrito regulado por cocaína y anfetaminas, que disminuyen el apetito y aumentan la termogénesis.

Los efectos opuestos de ambas neuronas tienen lugar en parte a través de las mismas neuronas efectoras, mediante la producción de acciones contrarias sobre el mismo mecanismo de señalización, conocido como la vía central de las melanocortinas (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos implicados en la regulación del apetito. Representación del Balance de energía en el cual tiene lugar intervienen la zona orexígena y la zona anorexígena.



ALH: Área Lateral del Hipotálamo; AGRP: Péptido relacionado con Agouti; CART: Transcrito regulado por cocaína y anfetaminas; HCM: Hormona concentradora de melanocitos; MC: Melanocortina; MC3R: Receptor de la Melanocortina 3; MC4R: Receptor de la Melanocortina 4; MSH: Hormona Melanocito Estimulante; NPY: Neuropeptido Y; POMC: Propiomelanocortina; α -MSH, β -MSH, γ -MSH: Hormonas melanocito estimulantes.

Las señales de las neuronas del núcleo arcuato se proyectan a su vez a neuronas “de segundo orden” que expresan los receptores de melanocortina (MC4R y MC3R), y a otras partes del hipotálamo como el núcleo paraventricular (el centro de la saciedad), que se puede considerar como un núcleo efector del hipotálamo puesto que regula la secreción de hormonas pituitarias liberando neuropeptidos desde sus proyecciones hacia la eminencia media y también participa en la regulación de la función autonómica. Un segundo lugar hipotalámico de proyección de las neuronas del núcleo arcuato es hacia neuronas en el hipotálamo lateral (el centro de la alimentación), que expresan los neuropeptidos orexigénicos: la hormona concentradora de melanocitos y la orexina/hipocretina.

De este modo:

- La activación de la proteína-MC4R por la unión α -MSH, disminuye la ingesta y aumenta el gasto energético mediante la termogénesis (13).
- La desactivación de la MC4R por la unión AgRP, inhibe este proceso, de modo que disminuye la saciedad y el gasto de energía, aumentando la ingesta.

Los dos grupos de neuronas referidos responden a señales endocrinas producidas principalmente por la grelina, la leptina y la insulina.

- La grelina aparte de su acción a corto plazo en respuesta al descenso de los niveles de glucemia estimula el apetito (señal orexígena) aumentando la actividad de las neuronas que liberan los péptidos NPY y AgRP.



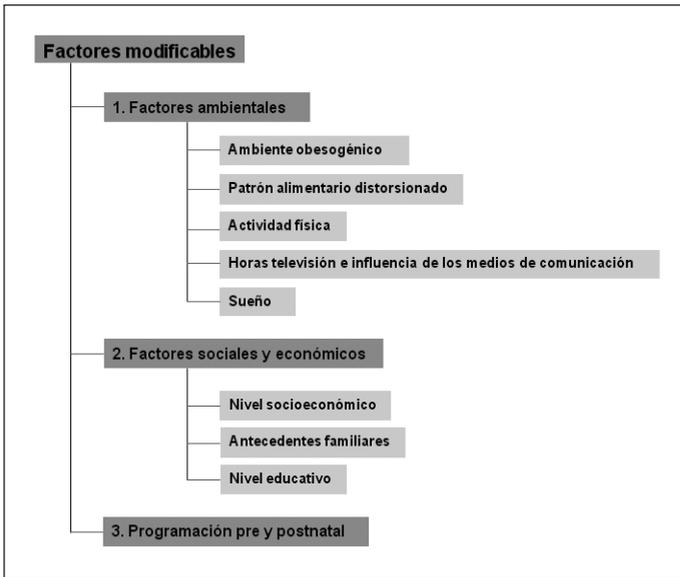
- La leptina produce la sensación de saciedad (señal anoréxigena) por dos mecanismos:
 - Inhibiendo las neuronas que liberan NPY y AgRP.
 - Activando las neuronas que liberan POMC.
- La insulina, activa las células que liberan POMC, conduciendo a señales anoréxigenas, por un mecanismo de señalización semejante al que se da en respuesta a la leptina (10).

Tanto la secreción de insulina como de leptina está relacionada con la cantidad de tejido adiposo y tiene relación indirecta con el mantenimiento del equilibrio de energía a través de la estimulación del MC4R (13).

Interacción Genética-Factores Ambientales

La predisposición genética puede dar lugar a una mayor prevalencia de obesidad. Esta predisposición va a tener un papel mucho más decisivo si además se acompaña de otros factores. Es decir que es la combinación de la predisposición con un ambiente propicio lo que favorece la aparición de la obesidad (6).

Figura 2. Factores modificables en la génesis de la obesidad.



Es por ello que conviene analizar a fondo otros factores ambientales que son modificables y nos permiten minimizar los efectos de la genética sobre el individuo. Entre estos factores modificables podemos citar como más importantes los hábitos alimentarios y de estilos de vida (entre los que hay que incluir el sueño), prácticas de actividad física, ambiente familiar en el que se desarrollan los niños, factores psicológicos como la autoestima, factores sociales y económicos y recientemente los factores de programación como son el ambiente intrauterino y la alimentación en las primeras etapas de la vida. (Figura 2).

FACTORES MODIFICABLES

Factores ambientales: Ambiente obesogénico

Hábitos alimentarios

Un ambiente que favorece la obesidad incita a aumentar la ingesta energética y disminuir la actividad física, dando lugar a un balance energético positivo, en el que el exceso de energía se acumula en forma de grasa. Por lo tanto, un patrón alimentario distorsionado de las necesidades nutricionales en función del sexo y la edad de los niños, puede tener graves repercusiones en la edad adulta. Las recomendaciones destinadas al grupo infantil están marcadas por el consumo de alimentos que sean bajos en grasas saturadas, ácidos grasos trans, azúcares libres y sal, favoreciendo el consumo de dietas ricas en hidratos de carbono complejos, vegetales y fru-

tas frescas (14), enmarcadas en la realización de cinco comidas diarias que actúa de modo protector (15). Estas recomendaciones quedan muy alejadas de los hábitos diarios de los niños y adolescentes, ya que comer entre horas y el consumo de chucherías y dulces es común entre ellos. Sin olvidar las visitas, cada vez más frecuentes, a centros de comida rápida y el consumo de alimentos precocinados, de alta densidad energética. Cabe destacar también el consumo excesivo de zumos de frutas artificiales entre los más pequeños y la sustitución del agua como bebida fundamental por bebidas carbonatadas de alto contenido calórico en los adolescentes que favorecen un balance energético positivo.

Actividad Física

La mayoría de los niños no cumple con las recomendaciones de practicar actividad física al menos 60 minutos al día, ya que en los últimos años se ha producido un cambio en sus conductas de ejercicio físico, y los niños son cada vez más sedentarios (14). Los avances industriales no ayudan, ya que cada vez disponemos de más servicios públicos de transporte, ascensores, escaleras mecanizadas... que facilitan que tengamos que realizar menos esfuerzos para realizar las actividades cotidianas, como acudir al trabajo, ir a la escuela o subir escaleras. Este hecho cobra especial importancia en el caso de que existan variantes genéticas de riesgo, habiéndose comprobado un aumento en la prevalencia de obesidad en los niños con alelos de riesgo que tienen una conducta sedentaria (> 2 horas al día fuera de la escuela) o actividad física baja o moderada. Esta influencia de la predisposición genética puede atenuarse promoviendo estilos de vida activos y prácticas de actividad física (16).

Horas de televisión e influencia de los medios de comunicación

El número excesivo de horas de televisión, influye negativamente en la práctica de actividad física y aumenta el picoteo (que puede constituir hasta un 20-25% de las calorías diarias) (15). Además, a través de los medios de comunicación, los niños están expuestos a multitud de estrategias de marketing, donde la publicidad televisiva es un factor muy importante. Esta publicidad puede llegar a influir en las preferencias alimentarias de los niños, en la solicitud y elección de los productos de la compra, y en definitiva en los patrones de consumo. Estos patrones de consumo van definiendo nuestros hábitos alimentarios y se instauran en nuestro día a día dando lugar a nuestro tipo de alimentación.

Sueño

Recientemente, ha cobrado especial importancia este factor en la génesis de la obesidad. El sueño es un estado especial del organismo que se caracteriza por la sucesión regular de cuadros poligráficos precisos (fases y ciclos). Es un ritmo biológico, entendiendo éste como un cambio regular en la conducta o en un proceso fisiológico. En concreto es un ritmo circadiano: que tiene lugar en 24 horas. Se ha comprobado que el reloj biológico del organismo está localizado en el hipotálamo (17) puesto que la lesión del núcleo supraquiasmático del hipotálamo desorganiza los ritmos circadianos de la actividad, ingesta de comida y bebida, secreción hormonal y también el ciclo del sueño (18).

El sueño de un bebé al nacer es policíclico, con varios periodos de sueño y vigilia al día. Hasta los dos meses, los lactantes duermen 15 horas con cortos periodos de vigilia. Poco a poco el sueño se va estabilizando y se convierte en nocturno mientras que la vigilia se da durante el día, lo que ocurre durante el primer año de vida. El sueño adecuado durante la infancia y la niñez cumple un papel importante para el crecimiento físico y el desarrollo psicosocial, pero además existe una relación entre los problemas del sueño y los problemas de alimentación, ya que se ha com-



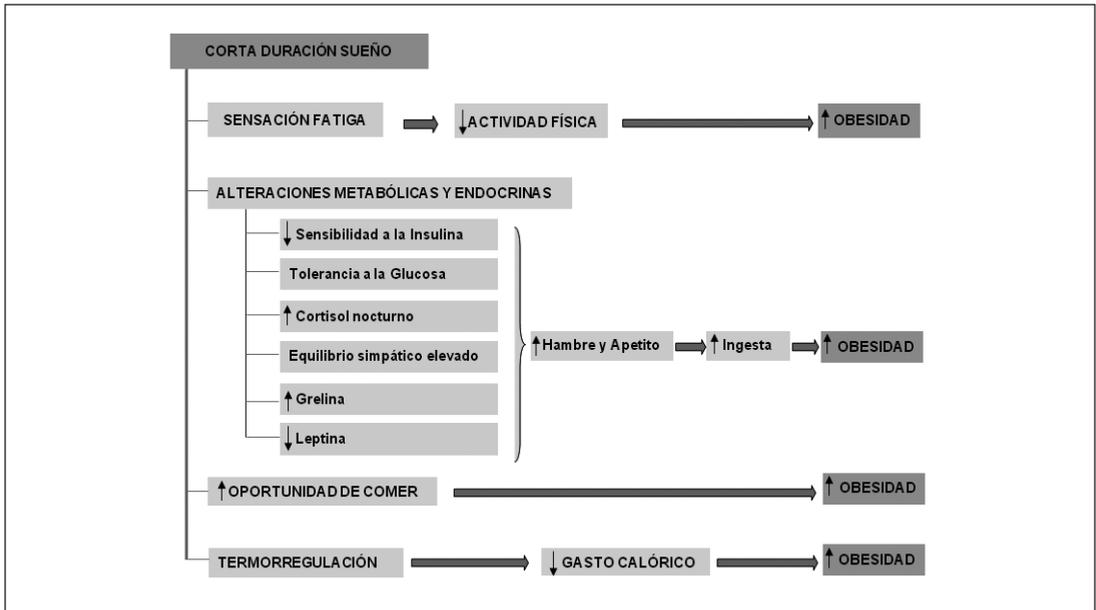
probado que la corta duración del sueño está relacionada con la obesidad (19). Un aumento del 3,6% en el IMC corresponde a una reducción del sueño de 8 a 5 horas. La relación existente entre una menor duración del sueño y el aumento del IMC se ha comprobado, de forma que la disminución de una hora menos de sueño a los 10 años produce mayor riesgo de tener sobrepeso u obesidad (alrededor de dos veces más que el riesgo esperado) a los 13 años. Del mismo modo, en un metaanálisis se confirma la evidencia entre una corta duración del sueño y obesidad en la población infantil y en adolescentes. Los niños que dormían menos de 8 horas tenían un 58% más de posibilidades de padecer sobrepeso u obesidad. En los niños que dormían entre 5 y 7 horas aumentaba su riesgo hasta un 92% de posibilidades de padecer la enfermedad al compararlos con los niños que dormían más de 8 horas. A su vez, el riesgo de padecer sobrepeso u obesidad se redujo en un 9% por cada hora más que se aumentaba la duración del sueño (20).

En consecuencia, parece que hay un rango ideal de duración del sueño (7-8 horas) fuera del cual se puede perturbar el equilibrio energético (20). En la adolescencia esta situación cobra un especial interés, ya que estamos asistiendo a un cambio en los adolescentes en cuanto a la hora de irse a dormir, acostándose más tarde sin modificar el estado de vigilia, de modo que en esta época suele haber una disminución de las horas de sueño (21) a consecuencia de la televisión o de la adicción al ordenador.

Parece sorprendente que una de las actividades más sedentarias, como es el sueño, esté relacionada con menor índice de obesidad. Por otra parte, las personas con obesidad, normalmente, duermen menos ya que al ser menos activas necesitan menos tiempo para recuperarse. A su vez, se ha visto que esta corta duración del sueño puede favorecer el aumento de los factores que contribuyen a la obesidad (20-23), habiéndose relacionado también la corta duración del sueño con mayor riesgo metabólico (24).

La disminución en las horas de sueño puede influir en la obesidad a través de efectos sobre la actividad física, el apetito y la termorregulación (22,25). (Figura 3).

Figura 3. Factores favorecedores de la obesidad en las situaciones de corta duración del sueño.



- **Actividad Física:** La privación del sueño provoca sensación de fatiga que puede dar lugar a una disminución de la actividad física diurna. Esta disminución ocasiona un menor gasto calórico y por tanto una mayor ganancia de peso.
- **Apetito:** El sueño es un importante modulador de la función neuroendocrina y del metabolismo de la glucosa tanto en niños como en adultos. Se ha comprobado que una disminución en las horas de sueño produce alteraciones metabólicas y endocrinas, con un aumento en las concentraciones nocturnas de cortisol, aumento de los niveles de grelina y disminución de los niveles de leptina, así como disminución de la sensibilidad a la insulina (26) y de la tolerancia a la glucosa. Este aumento de la grelina y disminución de los niveles de leptina da lugar a un aumento del hambre y del apetito, y por lo tanto aumento de la ingesta calórica (20,25,27). Además, se ha comprobado que los periodos de restricción del sueño, aumentan la apetencia por los alimentos ricos en hidratos de carbono. Por otra parte, la privación del sueño aumenta la oportunidad de comer. Las personas que se despiertan a mitad de noche, tienden a comer y esto implica un aumento del consumo de energía (20,25).
- **Termorregulación:** La disminución del sueño también altera la termorregulación favoreciendo la reducción del gasto calórico y por lo tanto la obesidad. Los niños que tienen una corta duración del sueño tienen menor gasto energético en reposo que los niños que tienen una duración del sueño normal (7-8 horas) (25).

De todas formas, el papel del sueño en la obesidad infantil sigue siendo controvertido ya que otros autores no han podido comprobar la relación existente entre corta duración del sueño y el aumento de la obesidad, factores metabólicos o resistencia a la insulina en los niños y adolescentes. Incluso, han concluido que la prolongación de la duración del sueño no mejora el riesgo metabólico (28). Tampoco se ha encontrado de forma uniforme la relación entre los niveles de leptina y la duración del sueño. Cabe destacar asimismo la relación encontrada en los adolescentes que realizaban siesta durante el día con un aumento de la ingesta alimentaria, lo que repercute directamente sobre la obesidad (16). De modo que esta discrepancia indica la necesidad de posteriores estudios para comprobar si la duración del sueño afecta o no a la obesidad infantil.

Factores sociales y económicos

Nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico afecta en distinto grado en la prevalencia de obesidad infantil en función de la clase social, resultando que en los países desarrollados existe mayor prevalencia en la clase social baja, sin embargo en los países en vías de desarrollo esta consecuencia se da en la clase social alta. Esto pone de manifiesto como el nivel socioeconómico y la disponibilidad de alimentos que ello conlleva da lugar a diferentes patrones de consumo alimentario.

Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares influyen en gran medida en el desarrollo de la obesidad infantil, existiendo una relación significativa entre el IMC de los padres e hijos con sobrepeso. Esta relación se ve marcada en la figura de la madre, de modo que la obesidad materna es un potente factor vinculante a la obesidad infantil (15).

Nivel Educativo y Autoestima

Una menor calidad en la dieta también se ha relacionado con menor nivel educativo, y una expresión de emociones negativas. En concreto se ha demostrado que las mujeres que abandonaban la escuela con calificaciones bajas, tenían patrones alimentarios más pobres, que aquellas mu-



jes que tienen estudios superiores y mayores calificaciones. Estos datos resaltan la importancia que tiene la autoestima de los sujetos en los hábitos alimentarios. De hecho, las intervenciones que se hicieron para mejorar el estado de ánimo de las mujeres ocasionaban mejor calidad de la alimentación (29). También, estudios recientes muestran que la elección de los alimentos está influida y determinada por los procesos automáticos emocionales (30).

Programación pre y postnatal

Por último, es importante destacar que el ambiente propicio a la obesidad puede estar marcado ya desde la gestación y en las primeras etapas de la vida. Existe una programación fetal y una programación postnatal, influida por diversos factores ambientales que favorecen la obesidad. Esta programación tiene un origen epigenético, entendiéndolo como “los procesos que inducen cambios heredables en la expresión de los genes sin alterar la secuencia de los mismos”.

La programación fetal hace referencia a la nutrición insuficiente o excesiva de la madre, diabetes gestacional y tabaquismo materno durante el embarazo. La nutrición insuficiente durante el primer trimestre del embarazo, que es cuando se desarrolla el sistema regulador central del peso, da lugar a mayor riesgo de obesidad posterior. Asimismo, la ganancia ponderal de las madres durante el embarazo también se relaciona con mayor riesgo de obesidad desde la infancia hasta la vida adulta. Los hijos de madres fumadoras también tienen mayor riesgo de padecer obesidad debido a que la nicotina puede actuar a nivel cerebral fetal, ya que se transporta a través de la placenta, alterando el centro del control del apetito. Además, los niños con bajo peso al nacimiento y rápida recuperación del peso posterior presentan mayor riesgo de obesidad futura. La diabetes gestacional implica un peso elevado al nacimiento por hiperinsulinismo fetal y una predisposición familiar a la obesidad.

En cuanto a la programación postnatal los factores que intervienen a favor de la prevalencia de obesidad infantil son el peso elevado al nacimiento (>4 kg), la ganancia ponderal rápida y las prácticas alimentarias como la alimentación con fórmula láctea en lugar de lactancia materna, ingesta excesiva de ácidos grasos insaturados n-6, o la ingesta excesiva de proteína (12).

CONCLUSIÓN

Con todo esto vemos como la obesidad infantil está lejos de ser el simple resultado del desequilibrio entre la incorporación calórica y el gasto de energía, sino que existe un complejo mecanismo biológico que estimula el apetito y favorece la ingesta, y que también influye en la termorregulación y actividad física. Por lo tanto, son los factores genéticos, dietéticos y ambientales los que en su conjunto dan lugar a la enfermedad. Es por ello necesario la promoción de tratamientos individualizados y específicos para tratar la obesidad infantil, ya que cada uno de estos niños obesos tiene una serie de factores concretos y particulares que conviene analizar y tratar por separado para conseguir el éxito del tratamiento. La comprensión de los mecanismos que regulan el balance energético, los determinantes genéticos de la obesidad y los factores medioambientales que facilitan esta enfermedad, posiblemente darán lugar a un enfoque terapéutico más personalizado en un futuro próximo. Entre tanto, no se debe olvidar el promover las estrategias vinculadas con el estilo de vida y hábitos dietéticos que constituyen la base de la prevención primaria de la obesidad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 2007;29:1-5.
2. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25.
3. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004 May;5 Suppl 1:4-104.
4. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, *et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011 Feb 12;377(9765):557-67.
5. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estudio ALADINO. 2011.
6. Tounian P. Programming towards childhood obesity. *Ann Nutr Metab* 2011;58 Suppl 2:30-41.
7. Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 2002 Mar;10(3):196-243.
8. Liu RH, Yang MH, Xiang H, Bao LM, Yang HA, Yue LW, *et al.* Depletion of OLFM4 gene inhibits cell growth and increases sensitization to hydrogen peroxide and tumor necrosis factor-alpha induced-apoptosis in gastric cancer cells. *J Biomed Sci* 2012;19:38.
9. Emdadul HM, Grasso D, Miller C, Spremulli LL, Saada A. The effect of mutated mitochondrial ribosomal proteins S16 and S22 on the assembly of the small and large ribosomal subunits in human mitochondria. *Mitochondrion* 2008 Jun;8(3):254-61.
10. Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 2011 Jun;121(6):2080-6.
11. Van Vliet-Ostaptchouk JV, Hofker MH, van der Schouw YT, Wijmenga C, Onland-Moret NC. Genetic variation in the hypothalamic pathways and its role on obesity. *Obes Rev* 2009 Nov;10(6):593-609.
12. Gonzalez JE. Obesity: etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinol Nutr* 2012 May 21.
13. Garver WS. Gene-diet interactions in childhood obesity. *Curr Genomics* 2011 May;12(3):180-9.
14. Lizardo Adolfo-Enrique DA. Sobrepeso y Obesidad Infantil. *Revista Medicina Honduras* 2011; 79, 4.
15. Villagran PS, Rodriguez-Martin A, Novalbos Ruiz JP, Martinez Nieto JM, Lechuga Campoy JL. [Habits and lifestyles modifiable in children with overweight and obesity]. *Nutr Hosp* 2010 Sep;25(5):823-31.
16. Xi B, Wang C, Wu L, Zhang M, Shen Y, Zhao X, *et al.* Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2011 Jun 1;173(11):1256-62.
17. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med* 2007 Dec;8 Suppl 3:27-33.
18. Gonnissen HK, Rutters F, Mazuy C, Martens EA, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr*. 2012 Oct;96(4):689-97.
19. Taylor BJ, Heath AL, Galland BC, Gray AR, Lawrence JA, Sayers RM, *et al.* Prevention of Overweight in Infancy (POI.nz) study: a randomised controlled trial of sleep, food and activity interventions for preventing overweight from birth. *BMC Public Health* 2011;11:942.
20. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)* 2007 Jan;15(1):253-61.
21. Seegers V, Petit D, Falissard B, Vitaro F, Tremblay RE, Montplaisir J, *et al.* Short sleep duration and body mass index: a prospective longitudinal study in preadolescence. *Am J Epidemiol* 2011 Mar 15;173(6):621-9.
22. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008 Feb;16(2):265-74.



BIBLIOGRAFÍA

23. Lytle LA, Pasch KE, Farbaksh K. The relationship between sleep and weight in a sample of adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2011 Feb; 19(2):324-31.
 24. Spruyt K, Molfese DL, Gozal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. *Pediatrics* 2011 Feb;127(2):e345-e352.
 25. Van CE, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159 Suppl 1:S59-S66.
 26. Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Association of short and long sleep durations with insulin sensitivity in adolescents. *J Pediatr* 2011 Apr;158(4):617-23.
 27. Chamorro RA, Duran SA, Reyes SC, Ponce R, Algarin CR, Peirano PD. [Sleep deprivation as a risk factor for obesity]. *Rev Med Chil* 2011 Jul;139(7):932-40.
 28. Sung V, Beebe DW, Vandyke R, Fenchel MC, Crimmins NA, Kirk S, *et al.* Does sleep duration predict metabolic risk in obese adolescents attending tertiary services? A cross-sectional study. *Sleep* 2011 Jul;34(7):891-8.
 29. Jarman M, Lawrence W, Ntani G, Tinati T, Pease A, Black C, Baird J, Barker M; SIH Study Group. Low levels of food involvement and negative affect reduce the quality of diet in women of lower educational attainment. *J Hum Nutr Diet.* 2012 Oct;25(5):444-52.
 30. Jacquier C, Bonthoux F, Baciú M, Ruffieux B. Improving the effectiveness of nutritional information policies: assessment of unconscious pleasure mechanisms involved in food-choice decisions. *Nutr Rev* 2012 Feb;70(2):118-31.
-

Hiperfosfatemia en la Enfermedad Renal Crónica: algunos factores determinantes

García Alcón, R. M.



Hiperfosfatemia en la Enfermedad Renal Crónica: algunos factores determinantes

García Alcón, R. M.

Gabinete Dietética de ALCER Madrid.

García Alcón, Rosa María

Diplomada en Nutrición Humana y Dietética por la Universidad Complutense de Madrid. Secretaria de la Sociedad Española de Dietética (SEDCA). Responsable del Gabinete de Dietética de ALCER Madrid desde 2007. Colaboradora de la Unidad de Nutrición de la Facultad de Medicina.

RESUMEN

La Hiperfosfatemia, definida como una elevación de los niveles séricos de fósforo, es una de las alteraciones bioquímicas más habituales en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y está relacionada con un aumento de la morbi-mortalidad en los pacientes en diálisis.

La hiperfosfatemia produce alteraciones graves como el hiperparatiroidismo secundario, causa de osteodistrofias, o las calcificaciones vasculares que aumentan el riesgo cardiovascular y la mortalidad.

La mayoría de los alimentos contienen fósforo en mayor o menor proporción, aunque su biodisponibilidad depende de la molécula de la que forma parte. Una dieta baja en proteínas también está reducida en fósforo, pero en la etapa de diálisis las necesidades proteicas están aumentadas, por lo tanto, la restricción de fósforo puede afectar a la ingesta de otros nutrientes y conducir a la malnutrición.

Conocer las causas de la hiperfosfatemia y sus implicaciones dietéticas con mayor rigor puede permitir adaptar la dieta al paciente renal, en particular en la diálisis, e intentar reducir los efectos deletéreos que conlleva el exceso de fósforo.

Correspondencia: Rosa María García Alcón. rosalcon76@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es irreversible y de lenta progresión. Su principal característica es una alteración de la funcionalidad de la nefrona lo que conlleva una disminución de la tasa de filtrado glomerular total (TFG). Para distinguir la evolución de la enfermedad se han definido cinco estadios dependiendo de la TFG. Los primeros estadios son asintomáticos, pero según avanza el deterioro del riñón se va produciendo la pérdida paulatina de las funciones uropoyética y endocrinometabólicas y aparecen los síntomas bioquímicos y clínicos (1). A partir del estadio 5 (TFG < 15 mL/min) es preciso recurrir a tratamiento sustitutivo renal: hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal.

Las alteraciones metabólicas más habituales de la insuficiencia renal son:

- Acumulación de desechos nitrogenados y toxina urémica.
- Desequilibrio electrohidrolítico, con retención de sodio y potasio y alteración del líquido corporal.
- Desequilibrio ácido/base.
- Desequilibrio fósforo/calcio. Se reduce la concentración de calcio mientras que se eleva la de fósforo.
- Trastornos hematológicos: anemia, hipoalbuminemia, alteraciones de los niveles de hierro, ferritina y transferrina, dislipidemia, alteración de los factores de coagulación y otros. (2)(3)(4)

De todas estas alteraciones nos vamos a centrar en el desequilibrio del fósforo y calcio.

PAPEL DEL FÓSFORO EN EL ORGANISMO Y SU HOMEOSTASIS

El fósforo, junto con el calcio, es un elemento constituyente de los huesos y los dientes. El 80% del contenido corporal total de fósforo está en los cristales de hidroxapatita que forma la estructura ósea y dental. El resto del fósforo corporal se encuentra en forma ionizada (60%), unido a sodio, calcio o magnesio (25%) o ligado a proteínas (10%). Además de su función estructural, el fósforo contribuye a la absorción intestinal de la glucosa y a su reabsorción renal a través de su fosforilación. Se une a los lípidos formando fosfolípidos que los hace más polares permitiendo su transporte en la sangre (lipoproteínas). Asimismo, la bicapa lipídica de las membranas celulares está constituida por fosfolípidos.

El fósforo forma parte de los músculos, tejido nervioso, moléculas energéticas (ATP, fosfato de creatina, fosfoenolpiruvato), nucleótidos (DNA y RNA) y otras moléculas de gran importancia biológica como enzimas (fosfatasas, fosforilasas) y AMP cíclico, segundo mensajero más importante de la célula. Contribuye al control del equilibrio ácido/base en el plasma y los líquidos corporales a través del tampón fosfato. El ión fosfato es eminentemente intracelular. También se encuentra en la bilis (fosfolípidos), el jugo pancreático (fosfolipasas) y el jugo intestinal (5).

El fósforo de los alimentos es absorbido a nivel intestinal y se excreta a través de las heces y de los riñones. La concentración normal de fósforo en plasma es de 3 a 4,5 mg/dL en los adultos y de 4 a 7 mg/dL en los niños. Su homeostasis está estrechamente relacionada con la del calcio y es controlada por la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D y por ciertos factores endocrinos con actividad reguladora del fósforo conocidos como fosfatoninas.

La PTH es sintetizada en los núcleos paratiroideos situados en la parte posterior de la tiroides. Interviene en la resorción ósea, en la excreción renal de fosfato y en la expresión renal de la enzima 1-alfa-hidroxilasa que hidroxila a la previtamina D convirtiéndola en su forma activa [1,25(OH)₂D₃].



La vitamina D activa (calcitriol) aumenta la absorción del calcio y el fósforo en el intestino delgado y su reabsorción renal e interviene en la transferencia de los fosfatos hacia el tejido óseo.

Ambas hormonas tienen acciones contrarias: Cuando los niveles plasmáticos de fósforo se elevan y los de calcio bajan, aumenta la producción de PTH actuando sobre el hueso para liberar calcio y sobre los túbulos renales para aumentar la excreción de fósforo y reducir su reabsorción, a la vez que inhibe la síntesis de calcitriol.

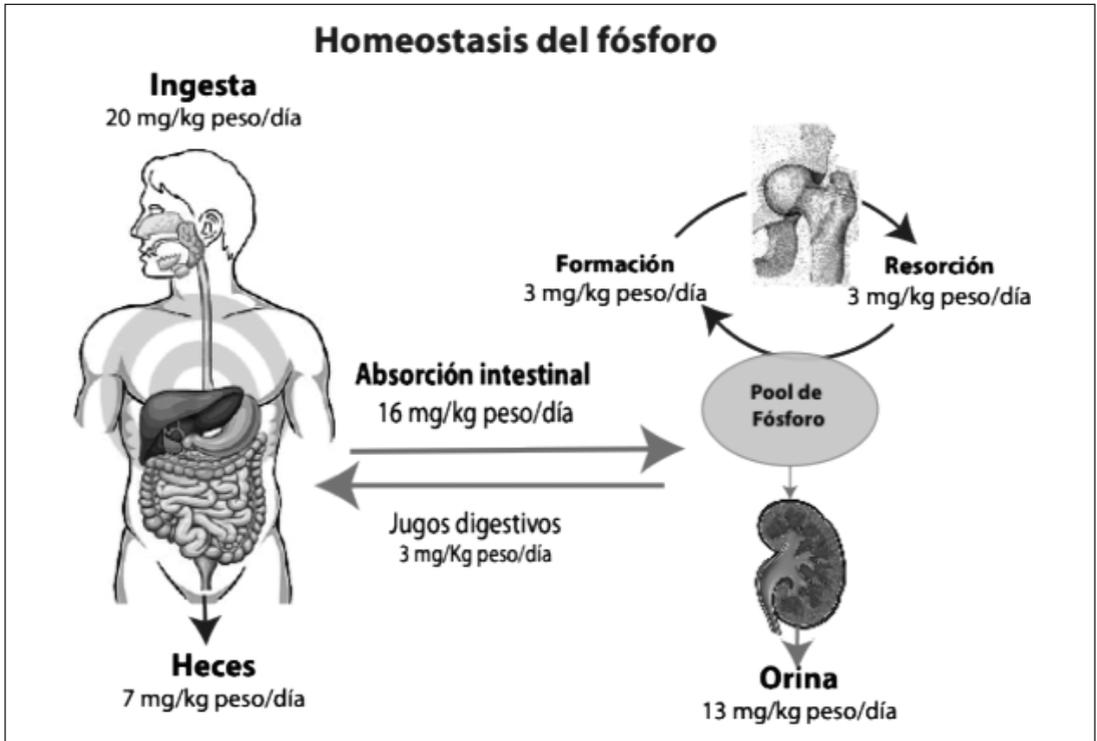
Los reguladores fisiológicos de la **absorción intestinal** del fósforo son la ingesta y el calcitriol, pero también pueden influir los corticoides, los estrógenos, la acidosis metabólica y sobre todo el eje FGF23/Klotho. Las fosfatoninas son proteínas con actividad reguladora del fósforo, las más conocidas pertenecen al grupo del Factor de Crecimiento Fibroblástico y la principal es FGF23. (6)(7).

Por otra parte, el factor fundamental que determina los niveles plasmáticos de fósforo es su **excreción renal** que depende de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y se produce principalmente en el túbulo contorneado proximal. Está controlado por la PTH y el eje endocrino FGF23-Klotho. Aproximadamente el 80% del fósforo es reabsorbido junto con el sodio a través de cotransportadores sodio/fosfato situados en el túbulo proximal (8).

En la Figura 1 aparece un esquema de las cantidades de fósforo ingerido, absorbido y excretado, según datos de Shaikh et al. (9)

En la ERC la síntesis de calcitriol está reducida debido a la pérdida de masa celular renal. Cuando la TGF desciende por debajo de los 30 mL/min la PTH no puede mantener los niveles

Figura 1. Ingesta, absorción intestinal y excreción renal del fósforo.



adecuados de fósforo y calcio; para compensar se produce una hiperfunción de los núcleos paratiroides sintetizando más hormona, lo que conduce a la aparición de hiperparatiroidismo secundario. Los niveles elevados de PTH tienen un efecto grave sobre el hueso causando osteítis fibrosa; además, la elevación del producto calcio-fosfato favorece la precipitación del fosfato de calcio en las arterias, articulaciones, tejidos blandos y órganos: este proceso se denomina calcificación metastásica y es un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular (10).

Como ya se ha mencionado, el fósforo forma parte del ATP, que es la molécula energética del organismo. La energía proveniente de los hidratos de carbono se almacena en forma de glucógeno en el hígado y los músculos y la contracción muscular requiere de ATP en el complejo actina-miosina. En el ejercicio físico las principales fuentes de obtención de energía provienen del fosfato de creatina muscular, del glucógeno muscular y de la glucosa sanguínea y, si es un ejercicio de larga duración, de la reserva de ácidos grasos. Para obtener ATP de estas moléculas se ponen en marcha diferentes sistemas enzimáticos en los que interviene el fósforo inorgánico, lo que supone un gasto del mismo. Aunque no hay datos del efecto del ejercicio físico sobre la fosforemia en los pacientes en diálisis, sí existe evidencia de la relación positiva entre ejercicio físico y calidad de vida (11).

Tabla 1. Composición de ácido fítico de algunos alimentos.

Alimentos	% ácido fítico
Sésamo (semillas)	4,71
Pipas de calabaza	4,08
Lino (semillas)	3,69
Pipas de girasol	2,10
Anacardo	1,97
Nueces	1,80
Cacahuete	1,70
Haba de soja	1,55
Almendra	1,42
Alubias	1,41
Pistacho	1,38
Kiwi	1,34
Habas	1,11
Cebada	1,02
Avena	1,02
Trigo	1,02
Harina de avena	0,89
Harina de trigo	0,89
Lentejas	0,50
Pan integral	0,43
Garbanzo	0,28

EL FÓSFORO EN LOS ALIMENTOS

El fósforo está presente, en mayor o menor medida, en prácticamente todos los alimentos. Se encuentra en forma de fosfato inorgánico unido a otros minerales como calcio, magnesio, sodio y potasio; o como fosfato orgánico unido a proteínas; o bien en forma de sales de ácido fítico (fitatos). Igualmente, en algunas bebidas y alimentos elaborados el fósforo se utiliza como acidificante, estabilizante y conservante.

Su grado de absorción depende de la molécula de la que forme parte. En los alimentos de origen animal, el fósforo es intracelular y se encuentra en forma de fosfato orgánico que es fácilmente hidrolizado y absorbido. En los alimentos de origen vegetal la biodisponibilidad del fosfato orgánico es menor debido a los fitatos y la fibra.

El ácido fítico se encuentra en las semillas de cereales, leguminosas, oleaginosas y frutos secos, también en tubérculos y hortalizas aunque en menor cantidad. Contiene seis moléculas de ácido fosfórico unidos al inositol y constituye la reserva de fosfato de estos vegetales, presentándose en forma de fitatos de magnesio y potasio, asociados también con las proteínas en las legumbres y las oleaginosas. Constituye aproximadamente el 1 al 5% del peso de estos vegetales, como se puede observar en la tabla 1.



El ácido fítico se une a proteínas con carga positiva, aminoácidos y cationes multivalentes. Los complejos resultantes son insolubles, luego menos disponibles para su absorción. Cuando el complejo incluye péptidos, la biodisponibilidad de las proteínas puede verse reducida. Los seres humanos carecen de fitasa intestinal suficiente para degradar estos complejos y por tanto se ve afectado su valor nutricional.

La biodisponibilidad del fósforo también depende de la cocción y los procesos culinarios. En los granos enteros es biodisponible aproximadamente un 25% del total del fósforo, en otros alimentos como legumbres y frutos secos, es asimilable del 50 al 75% (12).

Los aditivos y conservantes que contienen fósforo son el ácido fosfórico y fosfatos, difosfatos y polifosfatos de sodio, calcio, potasio y magnesio y se distinguen con los códigos E338 a E343; E450 a E 452; E541; E1410 a E1414 y E1442. Se utilizan en las bebidas refrescantes, particularmente las de cola; los productos cárnicos como fiambres, embutidos, patés, jamón cocido; aceitunas y encurtidos; especias, condimentos y salsas; productos lácteos (nata, leche UHT y esterilizada, leche evaporada, condensada y en polvo, queso fundido en lonchas y en porciones), helados y horchatas; golosinas, turrón y confitería; panificación, bollería y pastelería y en productos precocinados (13). Los fosfatos inorgánicos presentes en aditivos y conservantes son fácilmente absorbibles por lo que representan un grave problema en la dieta de los pacientes con ERC.

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA ERC

Las Guías de la National Kidney Foundation de EEUU recomiendan un consumo de fósforo restringido de 800 a 1000 mg/día cuando los niveles plasmáticos están elevados ($> 4,6$ mg / dL en los estadios 3 y 4 de la insuficiencia renal y $> 5,5$ mg / dL en el estadio 5). Igualmente deben restringirse cuando aparecen elevados los niveles de PTH. Aunque es preciso ajustar las cantidades de fósforo a las necesidades proteicas. (14).

En la Tabla 2 se resumen algunas de las recomendaciones nutricionales de las Guías K/DQI sobre proteínas, fósforo y energía, según el estadio de la ERC.

La limitación de la ingesta de fósforo repercute sobre todo en la ingesta adecuada de proteínas. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son procesos que provocan una acusada pérdida proteica, de ahí que las recomendaciones sobre su ingesta estén aumentadas respecto a las etapas anteriores e, incluso, respecto a las recomendaciones para la población general (0,8 – 1 g/kg peso/día).

La absorción intestinal del fósforo es del 60 – 70%, por lo tanto, si se consumen 800 mg se absorberán entre 480 – 560 mg al día, o lo que es lo mismo, 3.360 – 3.700 mg/semana. Según

Tabla 2. Recomendaciones nutricionales en la ERC según Guías K/DQI.

Estadio ERC	Proteínas	Fósforo	Energía
Pre-diálisis TFG < 25 mL/min	0,60 – 0,75 g/kg peso/día (50% AVB)	800 – 1000 mg/día*	< 60 años: 35 kcal/ kg peso/día > 60 años: 30 – 35 kcal/kg peso/día
Hemodiálisis TFG < 10 mL/min	$\geq 1,2$ g/kg peso/día (50% AVB)	800 – 1000 mg/día**	
Diálisis peritoneal TFG < 10 mL/min	$\geq 1,2$ – 1,3 mg/kg peso/día (50% AVB)	800 – 1000 mg/día**	

AVB: Alto Valor Biológico. (*) Si la PTH está elevada o el fósforo plasmático es $> 4,6$ mg/dL. (**) Si la PTH está elevada o el fósforo plasmáticos es $> 5,5$ mg/dL.

algunos estudios, en cada sesión de hemodiálisis se eliminan 800 – 1.000 mg de fósforo (15). Normalmente se realizan tres sesiones de diálisis a la semana, lo que equivale a 2.400 – 3.000 mg/semana. El resultado es que se va a producir una elevación de los niveles séricos de fósforo. En la diálisis peritoneal la eliminación de fósforo está en relación con su concentración sérica y con el volumen de líquido de diálisis utilizado, su excreción es mayor y su absorción intestinal menor que en la hemodiálisis (16). Para disminuir la absorción intestinal se utilizan los quelantes de fósforo que forman compuestos insolubles con él y favorecen su eliminación a través de las heces.

Es preciso tener en cuenta las alteraciones gastrointestinales que aparecen asociadas a la ERC. El estado urémico es causa de anorexia, náuseas y vómitos y de alteraciones de la mucosa gástrica, también afecta a la producción de bilis y al páncreas exocrino, ya que hay deficiencia de ión bicarbonato. El estreñimiento crónico es de aparición muy frecuente, agravado por una dieta baja en fibra debido a la restricción de verduras y frutas (para controlar los niveles de potasio) y el uso de quelantes de fósforo y otros medicamentos que pueden producir un sobrecrecimiento bacteriano provocando infecciones (17). Todos estos factores alteran la absorción de los nutrientes y agravan la malnutrición propia de los estadios terminales de la enfermedad.

RELACIÓN ENTRE EL FÓSFORO Y LAS PROTEÍNAS EN LOS ALIMENTOS

Según algunos autores, las proteínas están asociadas al fósforo en los alimentos. Incluso sugieren que la cantidad media de fósforo por gramo de proteína varía de 12 a 16 mg. (18)(19). En realidad se refieren a un ratio de fósforo y proteína que facilitaría el asesoramiento dietético a los pacientes.

Teniendo en cuenta lo expuesto sobre el fósforo de los alimentos de origen vegetal, conviene abordar cómo se presenta en los alimentos de origen animal. En la tabla 3 se muestran los datos de proteína, fósforo y el ratio fósforo/proteína de algunos de los alimentos de origen animal más habituales de una dieta, tomados de la base de datos del programa *Alimentador online*. En el Anexo 1 se ofrece una información más amplia.

Si observamos las tablas 1 y 3 comprobaremos que alimentos ricos en fósforo, como los frutos secos y las legumbres, lo son también en ácido fítico. Estos alimentos suelen estar reducidos, o eliminados de la dieta de los pacientes con ERC, debido también a su alta proporción de potasio. No obstante, en el caso de las legumbres, el remojo y la doble cocción, procesos culinarios aconsejados, pueden reducir la concentración de potasio mientras que el fósforo ya hemos visto que no es totalmente asimilable, por lo tanto se puede mantener la recomendación general de consumir legumbre al menos dos veces a la semana (20).

La leche y los lácteos son los alimentos que presentan una mayor concentración de fósforo respecto de la proteína que contienen. Esto es debido a que el fósforo está unido a la serina de la caseína y también como fosfato cálcico uniendo las micelas de caseína entre sí. Según estos datos, la leche semidesnatada pasteurizada es la mejor opción, al igual que la cuajada y el queso fresco, recordemos el uso de los aditivos en leche UHT y esterilizada, así como en quesos grasos.

El pescado graso presenta un ratio mayor que el pescado blanco y la carne, pero también aporta ácidos grasos esenciales Omega 3, por lo tanto estos alimentos deben formar parte de la dieta del paciente renal al menos dos veces por semana.

El pollo y la carne magra de cerdo presenta un ratio menor que el resto de las carnes, aunque su perfil lipídico es diferente: en general, la carne de cerdo contiene mayor cantidad de lípidos, pero el 55% son ácidos grasos mono y poliinsaturados.

**Tabla 3.** Ratio Fósforo/Proteínas.

Alimentos	Proteína (g)	Fósforo (mg)	Ratio P/Proteína
Queso para untar	11,30	835	73,89
Leche desnatada UHT	2,80	92	32,86
Queso manchego	23,50	752	32,00
Leche desnatada esterilizada	2,90	91	31,38
Yema de huevo	16,10	500	31,06
Yogur	4,80	136	28,33
Natillas	3,90	110	28,21
Yogur desnatado	5,40	151	27,96
Leche semidesnatada	3,50	94	26,86
Cuajada	4,80	125	26,04
Queso fresco	6,10	123	20,16
Mejillones	12,10	240	19,83
Queso de Burgos envasado	12,40	170	13,70
Sardinas	20,60	270	13,11
Jamón cocido extra	18,70	240	12,83
Salmón	20,20	250	12,38
Trucha	19,60	240	12,24
Hamburguesa	13,90	170	12,23
Anchoas en aceite	25,20	300	11,90
Salmonete	18,70	220	11,76
Lenguado	18,10	200	11,05
Pavo	35,00	380	10,86
Mero	19,40	210	10,82
Caballa	18,7	200	10,70
Dorada	17,00	180	10,59
Merluza	18,00	190	10,56
Boquerón	17,60	182	10,34
Filete de ternera	22,70	230	10,13
Conejo	21,90	220	10,05
Cordero	19,00	190	10,00
Filete de vaca	21,20	210	9,91
Bacalao	18,30	180	9,84
Cerdo, filete magro	22,40	220	9,82
Atún	23,70	230	9,70
Pollo	32,00	310	9,69
Langostinos	22,44	215	9,58
Pulpo	17,90	170	9,50
Fletán	21,50	200	9,30
Panga	14,20	130	9,15

Datos Alimentador online.

Las gambas, los langostinos y el pulpo son una buena fuente de proteínas, su ratio respecto al fósforo es bajo y también aportan calcio (200 mg/100 g); su composición de potasio no es elevada y apenas contienen grasa.

Debido al ratio de fósforo/proteína de la yema de huevo, su consumo tiene que ser reducido, sin embargo la clara de huevo es una buena fuente de proteínas que, en caso necesario, se puede añadir a las comidas para aumentar el valor proteico.

En resumen: Para reducir la cantidad de fósforo ingerido y mantener la ingesta proteica adecuada en la dieta de los pacientes en diálisis es necesario recurrir a alimentos que tengan un ratio bajo de fósforo/proteína. No es conveniente reducir el consumo de pescado graso ni de legumbres, aunque sí debe limitarse el consumo de lácteos a dos raciones diarias de leche semidesnatada, yogures desnatados, queso fresco o de Burgos o cuajada que presentan un mejor ratio y aseguran el aporte de calcio. Según el nivel de fosforemia se podrán consumir uno o dos huevos enteros a la semana, pudiendo utilizarse las claras de huevo a diario. Se puede recurrir a gambas, langostinos y pulpo como fuente de proteínas sin aporte de grasa.

Asimismo, es necesario realizar al menos cuatro ó cinco ingestas diarias, que distribuyan los alimentos de forma más armónica a lo largo del día, y permitan una probable reducción del pool de fósforo al tener que sintetizar las enzimas digestivas.

DISCUSIÓN

La restricción de fósforo de la dieta puede repercutir negativamente en el estado nutricional si no se realiza mediante una adecuada instrucción dietética del paciente por parte de personal especializado, según aseguran las Guías K/DQI.

La dieta del paciente en diálisis tiene que ofrecer una variedad de alimentos que garantice la ingesta adecuada de macro y micronutrientes, evitando las restricciones exageradas. Para ello es preciso actualizar los conocimientos sobre el contenido, digestión y absorción de los nutrientes específicos que conviene controlar en la alimentación del paciente en diálisis (proteínas, hidratos de carbono, fósforo, potasio, sodio, lípidos) para conseguir una dieta palatable y asegurar su adhesión a la misma.

Aunque la uremia y el hiperparatiroidismo alteran el metabolismo del fósforo y el calcio, así como de otros nutrientes, cabría la posibilidad de aumentar el gasto metabólico de fósforo a través del ejercicio físico, teniendo en cuenta las condiciones físicas especiales de estos pacientes. Se hace necesario realizar estudios que cuantifiquen correctamente la ingesta de nutrientes y que tengan en cuenta otras variables, con el objetivo de abrir nuevas vías de control de la hiperfosfatemia alternativas a las ya conocidas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz González A. Manual de Nefrología. Ediciones Doyma, S.A. Instituto de Biología y Suroterapia. Barcelona, 1989.
 2. Hernando Avendaño L *et al.* Nefrología clínica. Editorial Médica Panamericana. 2.ª edición. Madrid. Enero 2003
 3. Gutiérrez Vázquez I, Domínguez Maza A, Acevedo Mariles J.J. Fisiopatología del síndrome urémico. Rev. Hospital General M. Gea González. México. 2003; 6. 1: 13-24.
 4. Slatopolsky E, Keviri M. Metabolismo de la hormona paratiroidea en la insuficiencia renal. En Llach F, Valderrábano F. Insuficiencia Renal Crónica. Diálisis y trasplante renal. Madrid: Ediciones Norma;1997; p. 231-300.
 5. Pérez Llamas F, Garaulet Aza M, Gil Hernández A, Zamora Navarro S. Calcio, fósforo, magnesio y flúor. Metabolismo óseo y su regulación. En: Gil Hernández Editor. Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica; 2005. (I) p. 897-926.
 6. Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1203–1210.
 7. Negri AL. Nuevos aspectos fisiológicos en la regulación del metabolismo del fósforo. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2004;41: 21–26.
 8. Cheng Ch-Y, Kuro-o M, Razzaque M. Molecular Regulation of Phosphate Metabolism by Fibroblast Growth Factor-23-Klotho System. *Adv Chronic Kidney Dis*. Marzo 2011;18(2): 91–97.
 9. Sedlacek M, Dimaano F, Uribarri J. Relationship between phosphorus and creatinine clearance in peritoneal dialysis: clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1020–1024.
 10. Rose BD, Post TW. Electrolitos y equilibrio ácido-base. Madrid: Marbán SL; 2007. p. 200-240.
 11. Segura Ortí E. Ejercicio en pacientes en hemodiálisis: revisión sistemática de la literatura. *Nefrología* 2010;30(2):236–46
 12. Lott JNA, Ockenden I, Raboy V, Batten GD. A global estimate of phytic acid and phosphorus in crop grains, seeds, and fruits. En N. Rukman Reddy and Shridhar K, Sathe Editores. Food and phytates.. CRC Press. 2001. Consultado CNCnetBase septiembre 2012.
 13. Ibáñez FC, Torre P, Irigoyen A. Aditivos alimentarios. *Nutr. Clín. Diet. Hosp.* 2003; 1 (8): 1-10. Consultado desde http://www.nutricion.org/publicaciones/revista_agosto_03/Funcionales/aditivos.pdf.
 14. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: S1 –S201.
 15. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, Leitch R, Clement L, Heidenheim AP, Kortas C. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42:24 –29.
 16. NEFROLOGÍA. Vol. XX. Número 4. 2000 Gallar F, Ortega O, Gutiérrez M, Muñoz M, Hilara L, Oliet A, *et al.* Factores que influyen en el control del fósforo en diálisis peritoneal. Opciones terapéuticas. *Nefrología*. 2000; 20 (4): 355–361.
 17. Carrera F, Silva JG. Alteraciones digestivas en la Insuficiencia Renal Crónica. En Llach F, Valderrábano F. Insuficiencia Renal Crónica. Diálisis y trasplante renal. Madrid: Ediciones Norma;1997. p. 519-547.
 18. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T *et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. Mar. 2005;67(3):1179–87.
 19. Llach F. ¿Es posible recibir una dieta proteica adecuada y controlar la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica? *Nefrología* 2009;29 (Sup. Ext. 5):10 - 16.
 20. Martínez Álvarez JR. Dieta mediterránea, dieta equilibrada: su relación con la salud. Consultado desde http://www.nutricion.org/recursos_y_utilidades/PDF/Normas%20alimentacion%20equilibrada.pdf
-

ANEXO 1. Composición en proteínas, fósforo y ratio fósforo/proteínas de algunos alimentos.

Alimentos	Proteína (g)	Fósforo (P) (mg)	Ratio P/Proteína
Queso para untar	11,30	835	73,89
Salchicha de cerdo y vaca	9,40	490	52,13
Níscalos*	1,89	74	39,15
Requesón	9,90	329	33,23
Leche desnatada UHT	2,80	92	32,86
Queso crema	3,10	100	32,26
Queso manchego	23,50	752	32,00
Yogur de leche de cabra	3,50	110	31,43
Leche desnatada esterilizada	2,90	91	31,38
Yema de huevo	16,10	500	31,06
Mayonesa casera	2,10	63	30,00
Leche de cabra pasteurizada	3,10	90	29,03
Helado de crema cubierto de chocolate	5,00	145	29,00
Yogur griego con frutas	4,80	136	28,33
Galletas de avena*	7,60	215	28,29
Leche condensada entera	8,50	240	28,24
Natillas	3,90	110	28,21
Leche entera	3,30	93	28,18
Yogur desnatado	5,40	151	27,96
Leche semidesnatada	3,40	94	27,65
Leche desnatada pasteurizada	3,50	96	27,43
Leche semidesnatada UHT	3,30	90	27,27
Kéfir	3,30	90	27,27
Leche entera UHT	3,20	87	27,19
Leche condensada desnatada	10,00	270	27,00
Leche semidesnatada pasteurizada	3,50	94	26,86
Yogur para beber	3,10	81	26,13
Almendras*	21,10	550	26,07
Cuajada	4,80	125	26,04
Cereales Weetabix*	11,20	290	25,89
Nuez*	14,70	380	25,85
Galleta integral*	13,50	347	25,70
Nata ligera	3,00	77	25,67
Helado de vainilla	3,60	91	25,28
Yogur con fruta	4,00	96	24,00

(*) En estos alimentos, la mayor proporción de fósforo se encuentra en forma de ácido fítico.
Base de datos del programa Alimentador online.

Nutrición parenteral: la era del PICC

Ortiz Miluy, G.



Nutrición parenteral: la era del PICC

Ortiz Miluy, G.

Fundación Jiménez Díaz

Ortiz Miluy, Gloria

Máster en Nursing de los Accesos Vasculares por la Universita' Cattolica del Sacro Cuore, Roma. Licenciada en Enfermería, especialidad de Docencia e Investigación por la Universita' La Sapienza, Roma. Enfermera del Equipo de Terapia Intravenosa en la Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) es una terapia común en aquellos pacientes que tienen disfunciones gastrointestinales, y hoy día se aplica tanto a nivel intrahospitalario como a domicilio⁽¹⁾.

La NP es normalmente una terapia de larga duración por lo que precisa de un acceso venoso que garantice la seguridad del paciente y la de sus venas durante ese tiempo. La composición, pH y osmolaridad de la fórmula de la NP prolongada no suelen ser aptas para venas periféricas, ya que provocan flebitis en la íntima de la misma e infiltración de la solución⁽²⁾. Soluciones de NP que vayan a ser suministradas durante un periodo de tiempo prolongado y con una fórmula química no compatible con venas periféricas deberán ser gestionadas a través de un acceso venoso de larga duración.

Los catéteres venosos centrales (CVC) de corta duración colocados en vena yugular interna o femoral presentan alto riesgo de infección y dislocación⁽¹⁾. Otros, de larga duración, cuya punto de salida se encuentra en el tórax, pueden presentar mayor incidencia de infección debido a la colonización bacteriana de ese espacio de piel⁽¹⁾.

El PICC (Peripherally Inserted Central Catéter) está relacionado con una menor incidencia de complicaciones, incluidas complicaciones durante su implante, en comparación con otros CVC⁽¹⁾. El uso combinado de la ecografía, además de un equipo de profesionales sanitario dedicado, educado y entrenado para ello, reduce los costes, optimiza la función del catéter, en beneficio del personal sanitario y del paciente^{(3) (4) (5) (6)} y hace que el PICC sean un catéter de elección para la NP, tanto en hospital como en domicilio⁽⁷⁾.

Correspondencia: Gloria Ortiz Miluy. gloria.ortiz@fjd.es.

EL CATÉTER PICC Y LA NP EN LA CLÍNICA ACTUAL

El catéter PICC es un catéter central de inserción periférica, lo cual indica que la punta del mismo se sitúa en vena cava superior (VCS), en unión cavo-auricular.

Como su nombre indica, el PICC viene introducido a través de una vena periférica del brazo (normalmente, la basílica) y se progresa hasta llegar a VCS. En el implante de los PICC, la Enfermería juega un rol fundamental ya que la inserción la realiza el personal enfermero adecuadamente preparado para ello.

La técnica de inserción con micropunción, los nuevos avances tecnológicos, como el ecógrafo, y el hecho de que el PICC sean un catéter central que puede implantarse en la cama del paciente, hacen que este catéter tenga la incidencia más baja de complicaciones inmediatas y tardías respecto a otros tipos de accesos venosos centrales (AVC) así como una reducción de costes importantes a todos los niveles, siempre que sean gestionados por un equipo adecuadamente entrenado, como muestra un estudio reciente⁽⁹⁾.

Además de este trabajo, en este año se han publicado diferentes e importantes estudios⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ que subrayan la relevancia que el PICC está adquiriendo en la NP, también a nivel domiciliario, entre ellos un estudio español llevado a cabo en el Ramón y Cajal por el Equipo de Terapia Intravenosa (ETI), pionero en España en la NP domiciliaria⁽¹²⁾ con catéteres PICC.

La administración de NP supone obligatoriamente un acceso vascular seguro. Si además esa terapia va a administrarse por tiempo prolongado y en el domicilio del paciente es imperativo que el acceso vascular sea cómodo para el paciente y su eventual cuidador, seguro, fácil de gestionar y con bajo riesgo de complicaciones.

La reducción de costes y complicaciones que implica el uso del PICC en NP hospitalaria y domiciliaria, el impacto científico y clínico de los estudios realizados, y el cada vez más creciente fomento y creación de nuevos ETIs, hacen que los criterios de elección del acceso vascular para la administración de dicha terapia esté considerando como una solución coste-eficaz el uso cada vez más frecuente del PICC.

Desde este marco de evidencia científica que deja lugar a pocas dudas y a muchas expectativas futuras puestas en el PICC, no sólo a nivel de la NP, la recogida y elaboración de los datos que presentamos relativos a PICC y NP en los años 2010 y 2011, han permitido la creación de un ETI en la Fundación Jiménez Díaz (FJD) de Madrid.

Este estudio fue presentado en la XVII Jornada de Nutrición Práctica organizada por SEDCA, en Madrid en abril del presente año y nos valió como empuje hacia la creación oficial del ETI en la FJD, que casualmente ha sido tenido lugar también en la primavera de 2012.

Con ello y desde la oportunidad que se nos ofrece en este foro de expertos, nuestro objetivo es el de apoyar con estos resultados lo que ya ampliamente ha quedado evidenciado con estudios más extensos y rigurosos de compañeros con gran experiencia en materia.

Desde nuestra realidad clínica con los PICC en el ámbito de la FJD y con el recién nacido ETI, nos interesa defender la calidad de los cuidados de los accesos venosos, la necesidad de la formación y de la educación del personal sanitario al respecto. Con este enfoque hacemos la modesta aportación de nuestro trabajo aquí presente.

Además, hace tiempo que se viene marcando la necesidad de cuidar estos aspectos de nuestra profesión por compañeros que ejercen la misma con una maestría y una experiencia exquisitas. Que sirva pues este pequeño capítulo para unirnos a ellos, para seguir trabajando juntos.



Todo ello, en pro del paciente y de la calidad de la asistencia de Enfermería.

Todo ello, en pro de una Enfermería dinámica y al paso con los nuevos tiempos, con las cambiantes necesidades, con las pertinencias científicas. Una Enfermería que refuerza su Rol en un ámbito tan importante como la gestión eficaz y eficiente del patrimonio venoso de los pacientes.

EL ESTUDIO

Nuestro ETI consta de dos enfermeras adecuadamente entrenadas a las nuevas técnicas y tecnologías, y con unos recursos materiales a disposición en línea con los estándares de las recomendaciones internacionales.

Se trata el nuestro de un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el que hemos observado a pacientes portadores de PICC y en tratamiento con NP en la FJD, por un período de 2 años, de 2010 a 2011.

En principio, el universo fue de 142 pacientes identificados como candidatos de ser portadores de PICC. De éstos, el PICC se implantó en 136 pacientes de los cuales, 70 recibieron NP hospitalaria y 6, NP domiciliar.

Por lo que fueron incluidos aquellos pacientes a los que, recibiendo NP entre 2010 y 2011, se les implantó un PICC para la administración de esta terapia.

Pacientes a los que se les implantó PICC para tratamiento intravenoso que no fuese NP fueron excluidos.

OBJETIVOS

- Demostrar la coste eficacia del PICC en pacientes con NP en cuanto a la reducción del riesgo de infección y de trombosis usando las adecuadas técnicas y procedimientos.
- Subrayar la importancia de formación y educación del personal a fin de crear unidades específicas, ETIs, que se ocupen de los cuidados del PICC y de los accesos venosos en general.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se observaron los motivos de retirada del PICC y con ello se pudieron enumerar las variables:

- Flebitis
- Sospecha de infección
- Exitus del paciente
- Trombosis
- Fin de tratamiento
- Salida accidental del PICC
- Obstrucción
- Otros: retirada por error, pérdida durante el seguimiento, mal aspecto del punto de inserción sin signos de infección, punta no central, espasmo de la vena durante la introducción del catéter.

Aún así, los datos representativos e interesantes para el estudio fueron la incidencia de infección, de flebitis y de trombosis del PICC. Reconocimos éstas como las variables principales a observar.





De acuerdo con el equipo de microbiólogos de la FJD, definimos infección relacionada con el catéter cuando el catéter es retirado por hemocultivos positivos o hemocultivos que se positivizan tras 48 horas de la retirada del catéter y/o punta del catéter cultivada positiva.

La flebitis se identificó como la presencia de dolor, eritema, induración o cordón palpable en la zona del catéter⁽⁸⁾ y la trombosis como la presencia de un coágulo de sangre a cualquier nivel del recorrido del catéter que impide su uso total o parcial, y a veces asociada con inflamación y dolor del miembro del paciente.

Durante el 2010, la creación en ciernes del ETI y la falta de recursos materiales, incluido el ecógrafo, supuso el implante de PICCs sin ecoguía.

En todos los casos relativos al año 2011, los PICC se colocaron con micropunción y micro introductor (técnica de Seldinger modificada) y con ecoguía (punción de la vena con imagen ecográfica *in vivo*).

Los implantes los realizaron dos enfermeras formadas a la inserción de PICCs pertenecientes a lo que sería en breve el ETI.

Los materiales de elección del catéter (silicona o poliuretano) fueron decididos a discreción del criterio de la enfermera implantadora y no fueron monitorizados.

Durante el 2010, el French (F) del catéter fue elegido por la enfermera implantadora. Durante el 2011, el F del catéter fue elegido en función del calibre de la vena valorada previamente con ecografía y siguiendo las sencillas indicaciones de las guías internacionales, alojando catéteres de 4F en venas de 4mm de diámetro o superior, y catéteres de 5F en venas de 5mm de diámetro o superior⁽¹³⁾.

RESULTADOS

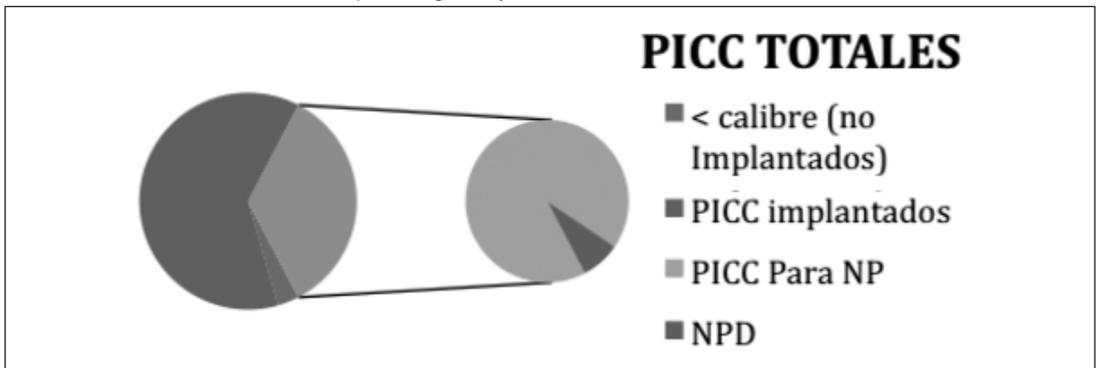
En el siguiente gráfico, se puede apreciar la disposición del universo, cribado según los criterios de inclusión ya comentados (Gráfico 1).

La duración media del PICC implantado para la NP, ha sido de 79 días/catéter. El intervalo de duración va desde 1 día hasta un máximo de 180 días.

Durante la duración del seguimiento se han perdido 13 pacientes.

Los motivos de retirada en su totalidad han sido representados en el siguiente gráfico (Gráfico 2).

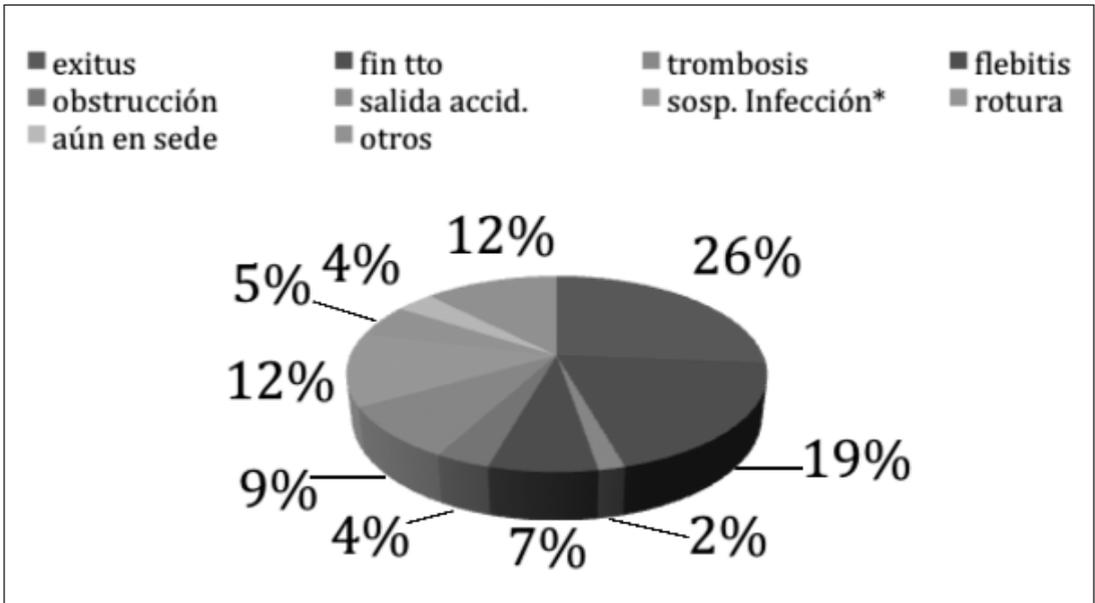
Gráfico 1. División del universo completo según hayan recibido o no NP.



Fuente: datos de nuestra elaboración.



Gráfico 2. Distribución de PICC en pacientes con NP según el motivo de retirada del catéter.



Fuente: datos de nuestra elaboración.

CONCLUSIONES

Según los datos mostrados y relacionándolos con las variables principales a estudio, en los 2 años del estudio se han producido 7 sospechas de infección (12%), de las que en un solo caso la punta del PICC cultivada ha sido positiva a staphilococco coagulasa positiva, sin presentar el paciente sepsis y siendo los hemocultivos del catéter negativos.

En los 6 casos restantes retirados por sospecha de infección, los hemocultivos y cultivos de la punta eran negativos.

La flebitis se ha reducido drásticamente de 2010 a 2011. Este dato no sorprende si se considera la introducción del uso de la ecografía que permite la elección acertada del F del catéter respecto al calibre de la vena, reduciendo por ende la flebitis.

En total, un 7% de pacientes (10 pacientes) ha sufrido flebitis por PICC. Este dato no sorprende si se considera la introducción del uso de la ecografía que permite la elección acertada del F del catéter respecto al calibre de la vena, reduciendo por ende la flebitis⁽¹⁴⁾.

La trombosis se ha verificado en un 2% en los 2 años de seguimiento.

Muchos de nuestros pacientes han fallecido como proceso natural de su enfermedad de base. Un 26% (37,1 pacientes) ha llegado al final de su enfermedad con un PICC implantado, garantizándoles un acceso venoso para el soporte farmacológico intravenoso, incluso durante el proceso de enfermedad terminal en algunos casos.

Por otro lado, un 19% de pacientes (27,1 pacientes) han retirado su catéter por haber finalizado el tratamiento sin complicación alguna.

Un 4% de los pacientes tenían el PICC aún en sede y funcionando en fecha de la última revisión (enero 2012).

DISCUSIÓN

El nuestro, es un estudio observacional retrospectivo. Se trata de una fotografía que nos muestra la evolución de los resultados del uso de PICC en NP durante dos años en la FJD.

Declaramos las limitaciones de este trabajo. Un examen más en profundidad hubiera debido recoger datos sobre el operador que implanta, vena de elección y miembro, el tipo de catéter y el material del catéter. Asimismo, la flebitis en muchos casos ha sido identificada y señalada por el personal enfermero de la planta, que no siempre comparte la misma definición y concepto de esta variable.

Algunos PICC han sido retirados por personal de enfermería de planta que posteriormente ha comunicado el evento por trombosis, no quedando registrada la trombosis según criterios más aclaratorios (total o parcial, dolor o inmovilidad del miembro superior en el que estaba implantado, inflamación del brazo,...). Así pues, hemos podido solo reflejar la cantidad de eventos señalados, perdiendo la naturaleza de éste.

No obstante, la infección es el principal problema de los catéteres centrales cuando se habla de NP⁽¹⁵⁾. En este sentido podemos concluir que el PICC es una buena alternativa a otros CVC a los que la bibliografía relaciona un riesgo elevado de infección.

No deja de ser llamativo el hecho de la retirada del catéter por sospecha de infección, que en el caso limitado de la FJD se ha identificado como un cuadro febril, en muchos casos no durante más de 48 horas continuadas. Por lo que es imprescindible contar con protocolos de actuación que dejen claro a médicos y enfermeros cómo comportarse ante pacientes portadores de catéter central cuyos síntomas y signos clínicos hagan sospechar una infección del catéter.

Otro límite del estudio estriba en la imposibilidad de poder definir de manera mejor la variable “sospecha de infección” ya que en cada especialidad, cada médico, ha valorado la sospecha de infección según su propio criterio (por cuadro febril, por pico febril, por indicación de la enfermera sin recogida previa de hemocultivos, recogiendo hemocultivos y procediendo al retiro inmediato del PICC sin registrar la continuidad o no de la fiebre,...)

Por ello, nos hemos ceñido simplemente a considerar aquéllos PICC retirados con tal motivación y a indagar ulteriormente en las pruebas de laboratorio de las historias clínicas a la búsqueda de hemocultivos o cultivos de punta de PICC que confirmaran tales sospechas.

Aunque el PICC sea un catéter de implante y gestión más económica que otros CVC, ello no justifica el hecho de que deban ser retirados ante sospechas de infección sin al menos haber recogido muestras de sangre para cultivo. De nuevo, emerge imperiosa la necesidad de contar con protocolos internos que salvaguarden al paciente y también la vida del catéter del que depende su tratamiento intravenoso.

Apoyados por los estudios reportados en la bibliografía de este trabajo, entre otros muchos, y a la luz de los resultados del nuestro propio, no podemos dejar de fomentar el uso del PICC en NP. Su incidencia de infección es realmente baja y problemas como la flebitis pueden ser solventados con la introducción y el uso de las nuevas tecnologías, en este caso, del ecógrafo.

El tiempo medio de duración de los PICC que hemos observado supera los dos meses, por lo que su duración en sede es otro motivo a considerar a la hora de manejarlo en la práctica clínica cotidiana.

Aunque modesto y limitado, este trabajo nos ha permitido demostrar con cifras en la mano cómo el PICC tiene cabida efectiva y eficaz en el ámbito de los accesos vasculares y gracias a ello, en la FJD desde marzo de 2012 se cuenta con un ETI que dedica su esfuerzo a seguir mejorando



los cuidados cotidianos de estos catéter, mejorando las técnicas que lo interesan y ampliando las indicaciones para los pacientes.

Actualmente, poseemos nuestra propia base de datos con un seguimiento más cercano de los pacientes gracias también a la gestión propia de nuestra agenda y calendario, con lo que en los próximos años podremos desarrollar trabajos de mayor calidad científica y con el rigor que la comunidad de profesionales sanitarios exige y merece.

El número de peticiones para implante de PICC en nuestro servicio de ETI es imparablemente creciente, demostrando la necesidad de PICC en nuestra institución, el beneficio que ello comporta para pacientes y profesionales, el aumento del interés por estos catéteres y la capacidad de mejora e implementación de los cuidados y técnicas novedosas en los procedimientos ya existentes.

Nuestro protocolo de implante de PICC se basa en las últimas y más actualizadas líneas de actuación y recomendaciones internacionales, y se basan en el protocolo seguro de PICC (protocolo SIP). El protocolo SIP incluye el uso de los ultrasonidos para la valoración previa de las estructuras venosas y para la punción de la vena identificada, además del método del electrocardiograma con columna de suero para la verificación de la punta del catéter. A pesar de ser ya usada en otros países europeos y americanos, el método del ECG es una técnica innovadora en el panorama español y podemos considerarnos vanguardistas en dicho campo.

No podemos, por último, no considerar la necesidad de un ETI formado y capacitado para la gestión de los accesos vasculares dentro de las instituciones. Muchas realidades españolas se benefician ya de estos equipos, haciendo una gestión coste eficaz y creando a su vez una red de comunicaciones multidisciplinar y abierta a compañeros de otras estructuras gracias a la cual el enriquecimiento y crecimiento mutuo está asegurado.

Infinidad de bibliografía respalda y demuestra los beneficios de la educación y formación específica sobre los accesos vasculares, el beneficio que supone constituir equipos especializados en terapia intravenosa dentro de los hospitales por la salvaguardia del paciente y su patrimonio vascular, y en detrimento de un uso sin criterio y sin evidencia que lo justifique de recursos materiales y humanos que son responsabilidad de todos los profesionales sanitarios⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.



BIBLIOGRAFÍA

1. DeLegge MH, Borak G & Moore N (2005) Central venous Access in home parenteral nutrition population- you PICC. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 29 (6). 425- 428.
2. Powell J, Gahan K & Perruca R (2008) Relationship between peripheral intravenous catheter dwell time and the development of phlebitis and infiltration. *Journal of Infusion Nursing*. 31 (1).
3. Bodenham AR (2006) Can you justify not using ultrasound guidance for central venous access? *Critical Care*. 10. 175.
4. Pittiruti M, Scopettuolo G, LaGreca A, Emoli A, Brutti A, Migliorini I, Dolcetti L, Taraschi C & De Pascale G (2008) The electrocardiographic method for positioning the tip of central venous catheters.
5. Da Silva G, Priebe S, nunes Dias F (2010) Benefits of establishing an intravenous team and the standardization of peripheral intravenous catheters. *Journal of Infusion Nursing*. 33 (3).
6. Kyle KS & Myers JS (1990) Peripherally inserted central catheters, development of a hospital- based program. *Journal of Infusion Nursing*. 13 (5).
7. ASPEN guidelines 2010. *JPEN*. 28 (6).
8. Tripathi S, Kaushik V & Singh V (2008) Peripheral IVs: factors affecting complications and patency- a randomized controlled trial. *Journal of Infusion Nursing*. 31 (3).
9. Robinson M, Mogensen K, Grudinskas G, Kohler S & Jacobs D. Improved care and reducing costs for patients requiring PICCs: the role of bedside ultrasound and dedicated team (2012) *JPEN* 20 (10).
10. Cotogni P, Pittirutti M, Barbero C, Monge T, Palmo A & Borggio Bertinet D. Catheter- related complications in cancer patients on home parenteral nutrition: a prospective study of over 51000 catheters day (2012) *JPEN* 20 (10).
11. DeLegge M, Borak G & Moore N. Central venous access in the home parenteral nutrition: you PICC (2012) *JPEN* 20 (10).
12. Botella-Carretero J, Carrero C, Guerra E, Valbuena B, Arrieta F, Calañas A, Zamarrón I, Balsa JA & Vázquez C (2012) Role of PICCs Home Parenteral nutrition: a 5- years prospective study. *JPEN*. 20 (10)
13. Protocollo Impianto Sicuro dei PICC. Gruppo GAVeCeLT. www.gavecelt.info
14. O'Grady *et al.* Preventing intravascular catheter related infections. 2011. *CID*.
15. Deshpande K. TPN and infections associated with use of central venous catheters. (2003) *American Journal of Critical Care*. 12: 326-327.
16. Da Silva G, Priebe S & Nunes Dias (2010) Benefits of establishing an intravenous team and the standardization of peripheral intravenous catheters. *Journal of Infusion Nursing*. 33 (3).
17. Brunelle D. (2003) Impact of a dedicated infusion therapy team on the reduction of catheter-related nosocomial infections. *Journal of Infusion Nursing*. 26 (6).
18. Royer T. (2010) Implementing a better bundle to achieve and sustain a zero central line-associated bloodstream infection rate. *Journal of Infusion Nursing*. 33 (6).

Complementos alimenticios y alimentos funcionales. Su aplicación en la disminución del riesgo cardiovascular

Martínez Álvarez, J. R.

Iglesias Rosado, C.



Complementos alimenticios y alimentos funcionales. Su aplicación en la disminución del riesgo cardiovascular

Martínez Álvarez, J. R.¹; Iglesias Rosado, C.²

1 Fundación Alimentación Saludable.

2 Sociedad Española de Dietética.

Martínez Álvarez, Jesús Román

Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Diplomado en Comunidades Europeas. Ministerio de Asuntos Exteriores - Escuela Diplomática. Profesor contratado doctor en la Universidad Complutense de Madrid. Presidente del Comité Científico de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA). Presidente de la Fundación Alimentación Saludable. Director de la Revista "Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria".

Iglesias Rosado, Carlos

Miembro de la Junta directiva de la Sociedad española de dietética y ciencias de la alimentación. Jefe del Departamento de Nutrición de la Facultad de ciencias de la salud de la Universidad Alfonso X el Sabio (Madrid).

RESUMEN

En la prevención y en el tratamiento de la enfermedad coronaria, las estatinas se han convertido en el medicamento esencial. Sin embargo, un porcentaje significativo de los pacientes tratados con ellas desarrollan mialgias u otros efectos adversos de tipo muscular. Por ese motivo, se han desarrollado y se están intentando comercializar diferentes sustancias hipolipemiantes alternativas. Es el caso bien conocido y documentado de los esteroides vegetales así como el de otros nuevos productos como la levadura roja de arroz. De todos modos, ninguno de estos tratamientos alternativos puede reducir la necesidad de mantener una alimentación variada y equilibrada en el contexto de un estilo de vida saludable.

Correspondencia: Jesús Román Martínez Álvarez. jesusroman@nutricion.org.

INTRODUCCIÓN

Se ha estimado que el 42% de las mujeres y el 34% de los hombres estadounidenses presentan cifras elevadas de colesterol (1). La medicación habitual en este caso son las estatinas que disminuyen el colesterol total (alrededor de un 20%) así como el colesterol LDL (28% aproximadamente de reducción).

De este modo, las estatinas se han convertido en el medicamento esencial en la prevención y en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Sin embargo, entre el 10% (2) y el 20% de los pacientes (3) tratados desarrollan mialgias u otros efectos adversos de tipo muscular. Asimismo, se han descrito otros importantes efectos secundarios como (4) hepatotoxicidad y neuropatía periférica entre los más destacados. Todo ello puede conllevar un uso discontinuo de las estatinas con el consiguiente incremento de las dislipemias y de sus graves consecuencias.

En los últimos años, se ha desarrollado una amplia investigación sobre otros productos hipolipemiantes alternativos como la levadura roja de arroz y la suplementación con vitamina D y coenzima Q10, sustancias que han venido a sumarse al interés ya antiguo por ciertas fibras alimentarias y por los esteroides vegetales cuyos efectos son sobradamente conocidos (5, 6, 7).

En lo que respecta a la levadura roja de arroz, en pocos años su uso se ha extendido en todo el mundo debido a una indicación basada en su capacidad para reducir el colesterol sanguíneo. Sin embargo, hasta hace muy poco tiempo, en Europa no se han clarificado ni su forma de uso ni sus indicaciones.

DIETA Y REDUCCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los factores dietéticos que tienen influencia sobre los niveles de lípidos (8) incluyen la modificación de ciertos componentes de la dieta, el consumo de alimentos concretos, la utilización de algunos complementos dietéticos, etc. Los cambios más beneficiosos se producen cuando se reduce la ingesta de grasa saturada y de ácidos grasos trans, aumentando la ingesta de ácidos grasos mono y poliinsaturados, fortificando los alimentos con estanoles o esteroides, añadiendo de forma isocalórica nueces a la dieta, añadiendo una o dos unidades de bebidas alcohólicas al día y adoptando una dieta de tipo mediterránea. Asimismo, también se producirían beneficios menores al reducir la ingesta de colesterol dietético, al incrementar la ingesta de fibra soluble y de proteína de soja y comiendo pescados azules o consumiendo ácidos grasos omega-3 mediante suplementos. Asimismo, el ejercicio aeróbico regular posee efectos beneficiosos sobre los niveles de lípidos, especialmente cuando se practican durante al menos ciento veinte minutos por semana. Con frecuencia, se señala que los esfuerzos deberían concentrarse en aquellos pacientes que están bien motivados y dispuestos a adoptar cambios en su estilo de vida.

Es decir, pese al interés que ciertos complementos dietéticos pueden suscitar, ello no debe empañar una realidad bien conocida: la alimentación adecuada (como seguir una dieta mediterránea) es cardiosaludable y puede reducir, por ejemplo, el daño oxidativo a los lípidos y al ADN en pacientes con síndrome metabólico. Por lo tanto, recomendar una dieta de este tipo es un buen recurso para su manejo y para reducir y aliviar las consecuencias negativas del síndrome metabólico (9, 10).

LAS ESTATINAS Y SUS EFECTOS SECUNDARIOS

Hay que recordar que las miopatías tóxicas son un grupo de trastornos muy diversos clínicamente y patológicamente (11). La más importante causa iatrogénica es precisamente el uso de las estatinas y de los fibratos, los cuales pueden llegar a causar en casos extremos una severa miopatía necrotizante, rabdomiolisis aguda y mioglobinuria.



Las estrategias recomendadas más comúnmente (4) para paliar el posible efecto negativo de las estatinas han sido: a) revisar la dosificación de las estatinas, b) suplementar con coenzima Q10, con vitamina D o con levadura roja de arroz y c) intentar la substitución de unas estatinas por otras menos agresivas para el paciente.

Miopatías

Según algunos autores (2), la miopatía se produciría en el 10% o más de los pacientes tratados con estatinas, siendo la manifestación más frecuente las mialgias que cursan con o sin elevación plasmática de la creatin kinasa (CK). Son más propensos a padecerla los pacientes que reciben dosis elevadas del fármaco así como las mujeres, los ancianos y cuando las estatinas se administran conjuntamente con otras drogas que compiten o inhiben su metabolismo. En aquellos pacientes sintomáticos cuyos niveles de CK superan por cinco veces el límite considerado normal, la administración de estatinas debería suspenderse. Cuando los síntomas de mialgia desaparecen y los niveles de CK se han normalizado (2), a menudo se intenta la substitución de una estatina por otra (fluvastatina o pravastatina), comenzando con dosis bajas. Asimismo, se suele alternar un tratamiento con estatinas más potentes (rosuvastatina o atorvastatina) o, finalmente, recomendar una combinación de las estatinas mejor toleradas por el paciente junto con un inhibidor de la absorción del colesterol (ezetimibe) y/o un secuestrante de los ácidos biliares.

Actualmente, se sabe que hay factores genéticos predisponentes a la miopatía producida por las estatinas (11). También son bien conocidas ciertas formas de miopatía autoinmune necrotizante, las cuales se asocian con anticuerpos a la enzima 3-hidroxi-3-metil glutaril-CoA reductasa. Al respecto, hay que señalar que también se conocen informes de algunas miopatías causadas tras la ingestión de levadura roja de y otras especies tóxicas de hongos.

SUPLEMENTOS REDUCTORES DEL COLESTEROL

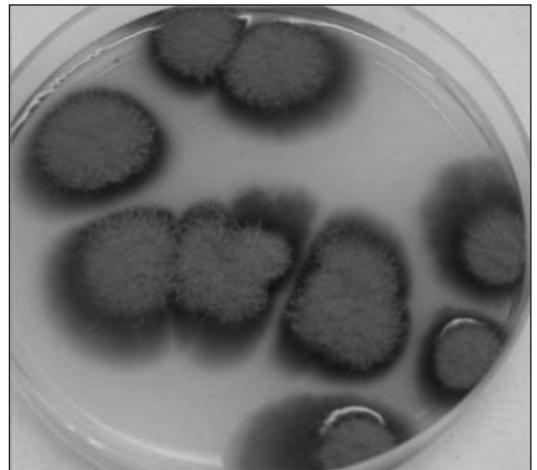
Como se ha comentado, los efectos secundarios derivados del uso de estatinas hace que numerosos pacientes busquen terapias alternativas que les ayuden a manejar su hipercolesterolemia. Entre ellas, la ingesta de suplementos dietéticos.

Al respecto, diferentes suplementos y complementos dietéticos se han utilizado para reducir el colesterol sanguíneo, solos o en combinación. Entre ellos podemos citar elementos diferentes como la levadura roja de arroz, los policosanolos del azúcar de caña, los esteroides, la berberina y los extractos de hoja de alcafofa entre otros.

LEVADURA ROJA DEL ARROZ

Se trata de un producto obtenido a partir de una levadura (*Monascus purpureus*) que crece sobre este cereal (figura 1). El arroz así fermentado ha servido como elemento de la dieta durante siglos en algunos países asiáticos. Así, en China el uso de esta levadura roja está documentado por primera vez en la dinastía Tang, 800 años antes de Cristo. Existe una descripción detallada de su fabricación en la antigua farmacopea china publicada durante la dinastía Míng (1368 -1644). En esta

Figura 1. *Monascus purpureus*.



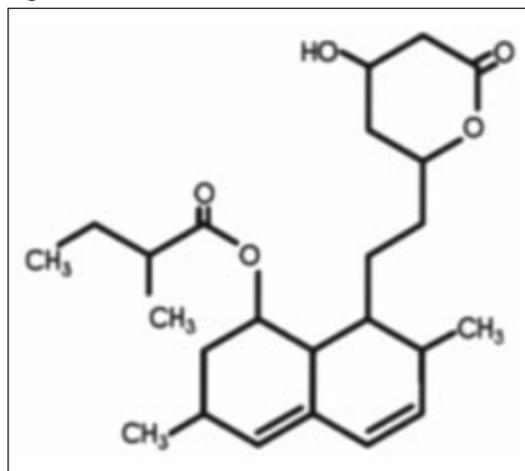
farmacopea, la levadura roja de arroz se propone como una ayuda para los problemas digestivos, problemas circulatorios y para la salud estomacal. La levadura se vendía disuelta en forma de bebida con alcohol o en polvo.

Principios activos y aplicación

La levadura roja del arroz tiene como principios activos varios compuestos denominados monacolínes, una serie de sustancias que inhiben la síntesis de colesterol. Una de ellas, la monacolína K, es en efecto un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa conociéndose también como lovastatina. Estas monacolínes, son (12) catorce distintos compuestos activos (figura 2), los cuales inhiben la síntesis hepática de colesterol. Aunque numerosos estudios han sugerido que el

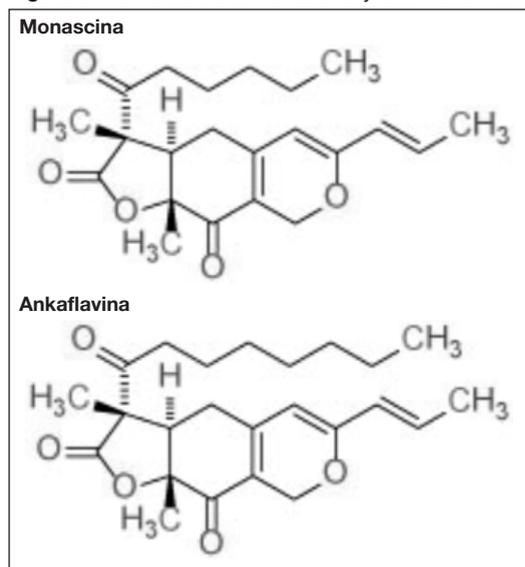
uso de la levadura roja de arroz puede ser efectivo y seguro para obtener esta disminución del colesterol, lo cierto es que muchos de los productos presentes en el mercado a menudo no tienen estandarizados sus niveles de monacolína.

Figura 2. Fórmula de la monacolína.



Así, en el estudio de Gordon (12), se evaluaron doce productos comerciales a base de levadura roja de arroz, investigando adicionalmente la posible presencia de citrinina, una micotoxina que es nefrotóxica para los animales. Los investigadores encontraron una gran variabilidad en el contenido total de monacolínes (entre 0.31 y 11.15 mg por cápsula), de monacolína K ó lovastatina (entre 0.10 y 10.09 mg por cápsula) y de monacolína KA (de 0.0 a 2.30 mg por cápsula). Cuatro de los productos analizados, además, contenían elevados niveles de citrinina. En conclusión, se puede decir que a menudo existe una gran variabilidad en el contenido de principio activo de la levadura roja de arroz hallado en los diferentes productos analizados. Es muy preocupante la presencia en un tercio de las formulaciones de la citada micotoxina.

Figura 3. Fórmulas de la monascina y la ankaflavina.



Recientemente, se han señalado otras posibles sustancias que podrían tener su papel en este efecto como son los pigmentos amarillos (figura 3) monascina y ankaflavina (13). De hecho, en ciertos procesos fermentativos modificados en los cuales interviene la levadura roja *Monascus*, no se producen monacolínes aunque sí se sigue dando el efecto hipocolesterolemiante, lo cual indica la presencia de otras sustancias activas (14).

Sobre su mecanismo de acción, se ha señalado (15) que la actividad hipocolesterolemiante de la levadura roja de arroz estaría



mediada, al menos parcialmente, por el incremento en la eliminación fecal de esteroides (entre 3 y 4 veces superior).

Levadura roja de arroz y colesterol

Se han usado diferentes mezclas de productos en los suplementos dietéticos. Así, en un estudio (16) doble ciego y aleatorizado, 39 individuos con una hipercolesterolemia moderada que no recibían tratamiento farmacológico alguno consumieron un suplemento que contenía levadura roja de arroz, policosanoles de azúcar de caña y extractos de hoja de alcachofa, reduciéndose su colesterol LDL en un 21.4% y el colesterol total en un 14.1%.

En otros estudio, un grupo de 18 pacientes hipercolesterolémicos (1), se promovió la realización de una dieta adecuada, la práctica de ejercicio y la ingestión de un suplemento conteniendo una mezcla de levadura roja de arroz y fitoesteroides. En la muestra analizada, el colesterol total disminuyó un 19% y el LDL-colesterol lo hizo un 33% después de seis semanas de uso. Hay que destacar que las cifras de reducción del LDL-colesterol son bastante mayores que el 28% de disminución señalado para las propias estatinas de acuerdo a un metaanálisis realizado en 1999 y publicado en la revista de la Asociación médica americana.

Otro suplemento (que contenía berberina, levadura roja de arroz y policosanol) produjo una estadísticamente significativa reducción del colesterol total (20%), del LDL-colesterol (31%) y de la insulina resistencia (10%) en pacientes de edad avanzada (17). En este estudio, los autores señalan la eficacia del tratamiento en pacientes que previamente eran intolerantes a las estatinas así como la seguridad en su uso y la buena tolerancia por parte de los pacientes. Idéntica mezcla de ingredientes (levadura, berberina, policosanol), fue empleada con cincuenta y nueve pacientes adultos (18) con síndrome metabólico, en los que tras ingerir el producto se obtuvieron disminuciones significativas de LDL-c mientras que los triglicéridos y HDL-c no se vieron afectados. Asimismo, hubo reducciones significativas de glucosa sanguínea e insulina con una reducción de la tensión arterial.

Una mezcla similar (levadura roja y berberina) fue utilizada en el ensayo de Guardamagna (19) quien lo realizó en una población infantil. En efecto, cuarenta niños afectados por hipercolesterolemia familiar heterocigótica (24 pacientes) y de hiperlipidemia familiar combinada (16 pacientes), con edades comprendidas entre los ocho y los 16 años, fueron incorporados en un ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado. Después de un periodo de cuatro semanas, durante el cual los pacientes recibieron únicamente consejos dietéticos, los pacientes empezaron a recibir un suplemento que contenía 200 mg de levadura roja de arroz, lo que corresponde a 3 mg de monacolininas y 10 mg de policosanoles. El suplemento, comparado con el placebo, redujo significativamente el colesterol total hasta un 18,5%, los niveles de colesterol LDL hasta un 25.1% y la apolipoproteína B un 25.3%. Estos resultados fueron similares en los dos grupos de pacientes, sin que existieran diferencias significativas en lo que respecta al HDL colesterol y a la apolipoproteína A. Tampoco se observaron efectos adversos en las enzimas hepáticas o musculares (AST, ALT, CK). Este tratamiento conteniendo levadura roja de arroz y policosanoles ha sido empleado por primera vez con éxito en niños con hipercolesterolemia, según los autores, y los resultados indican que la estrategia puede ser efectiva, segura y bien tolerada al menos en tratamientos de corta duración.

Los resultados fueron en buena parte coincidentes en otro ensayo realizado con el mismo complemento (20) sobre 1.751 pacientes que fueron reclutados en 248 clínicas italianas. Así, tras un tratamiento con este producto que contenía levadura roja de arroz, policosanol y berberina se encontró: una reducción del 19.1% para el colesterol total, del 23.5% para el LDL-colesterol, un incremento del 11.6% para el HDL-colesterol y una reducción del 17.9% para los triglicéridos.

Idéntica mezcla fue utilizada en el trabajo de Affuso (21) quien obtuvo resultados coincidentes: cincuenta pacientes hipercolesterolemicos en los que se redujo los niveles de colesterol, reducción que se vio asociada a una mejora de la función endotelial y de la sensibilidad a la insulina.

Mezclas de otros suplementos (22) como la levadura roja del arroz, la clorella, la proteína de soja y el regaliz parecen mejorar asimismo el colesterol total así como el LDL-colesterol y los triglicéridos en sujetos afectados de síndrome metabólico. En paralelo, en esos sujetos parece normalizarse la tensión arterial.

La administración de levadura roja de arroz como único ingrediente del suplemento ha sido también ampliamente utilizada y estudiada (23, 24). Así en el estudio de Karl (25) quien ha realizado un ensayo doble ciego con 59 pacientes recibiendo un placebo (un suplemento bebible conteniendo niacina, fitoesteroles, carnitina, vitamina C y coenzima Q10) y otro grupo recibiendo la misma bebida más levadura roja de arroz. Con la levadura, los sujetos redujeron en cuatro semanas su colesterol un 13% y el LDL-c un 17.1% sin que los pacientes experimentaran ningún síntoma de intolerancia. Resultados similares fueron obtenidos por otros autores como Shanes (26), Vandenberg (27), Lin (28) y Venero (29). En este último caso, el autor revisó 1.400 historias clínicas entre las cuales identificaron 25 pacientes que fueron tratados con levadura roja de arroz durante cuatro semanas o más. Estos pacientes habían experimentado mialgias (68%), intolerancia digestiva (16%) y/o niveles elevados de alanina aminotransferasa (8%), siempre con un uso previo de ciertos fármacos hipolipemiantes. Tras ingerir el complemento, el colesterol total disminuyó 15% y el colesterol LDL disminuyó un 21%. La mayor parte de los pacientes (92%) toleraron bien el tratamiento y en la mayoría alcanzan el objetivo marcado de colesterol LDL. La levadura roja de arroz, en efecto, produce disminuciones de colesterol total y de colesterol LDL, siendo bien tolerada por lo que parece una alternativa aceptable para los pacientes intolerantes a las estatinas.

Xie (30) observó como la levadura roja podría tener un posible efecto preventivo en pacientes con aneurisma abdominal aórtico al regular los procesos de inflamación además de poseer el efecto general de la disminución de los lípidos sanguíneos.

Halbert observó que los pacientes que han desarrollado una mialgia vinculada al tratamiento con estatinas (SAM), a menudo utilizan terapias alternativas entre las que se incluye el consumo de levadura roja de arroz. El autor evaluó (31) la tolerancia de este producto frente a la pravastatina en pacientes incapaces de tolerar otras estatinas debido a la mialgia. El estudio fue desarrollado con 43 adultos que recibieron 2.400 mg de levadura roja de arroz. La incidencia de mialgia fue del 5% en las personas que ingirieron levadura roja de arroz y del 9% en el grupo que recibió pravastatina. Los síntomas dolorosos parecieron diferir entre ambos grupos... así, el colesterol LDL disminuyó un 30% en el grupo que recibió únicamente levadura y un 27% en el grupo que recibió pravastatina B.

El estudio concluyó que la levadura roja de arroz fue tolerada mejor que las estatinas alcanzando niveles comparables de reducción de colesterol LDL en esta población que previamente se había señalado como intolerante a las estatinas. Al respecto, hay que señalar que actualmente no hay un consenso sobre el manejo de los pacientes con hiperlipidemia y este producto.

Un ingrediente que se ha investigado también en los últimos tiempos un extracto denominado *xuezhikang*, obtenido a partir del arroz fermentado con levadura roja que es de uso tradicional en la medicina china. A este respecto, Shang (32) acaba de publicar una revisión sobre sus propiedades en la que se valoraron sistemáticamente todos los estudios (veintidós ensayos aleatorizados) realizados hasta ese momento para evaluar el posible papel del en la enfermedad coronaria complicada con dislipidemia. El extracto mostró un efecto significativo en la incidencia de mortalidad por todas las causas, por patología coronaria, por infarto de miocardio. Se destaca



la reducción obtenida en las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol de baja densidad cuando se compara con el placebo o con el grupo que ingirió nicotinato de inositol, grupo que obtuvo resultados similares a los obtenidos con estatinas. Asimismo, se produjo un aumento en el colesterol de alta densidad. En definitiva el extracto parece ser eficaz y seguro en lo que respecta a la regulación lipídica y a la aparición de eventos cardiovasculares aún en pacientes con dislipidemia. Lógicamente, el revisor insiste en que hacen falta más ensayos al respecto para garantizar su eficacia.

Asimismo, en ensayos con animales (33), *xuezhikang* reduce significativamente la coagulación sanguínea así como la LDL-c oxidada de una forma dosis dependiente.

Finalmente, en una amplia revisión (34), se identificaron veintidós intervenciones dietéticas y ciento treinta y seis ensayos clínicos publicados entre enero de 1990 y diciembre de 2009 que cumplían los adecuados criterios de inclusión. Los revisores concluyen en su trabajo que para mejorar el perfil lipídico son recomendables: la dieta mediterránea, dietas pobres en grasa, una dieta alta en proteínas de soja, fibra y fitoesteroles, ingerir cereales integrales y la suplementación con ácidos grasos omega-3. Asimismo, el consumo de frutos secos, la dieta rica en carbohidratos y proteínas, el té verde y el vino tinto así como la suplementación con policosanoles y con levadura roja de arroz puede considerarse que mejoran el perfil lipídico. Por el contrario, el ajo, el cromo, la vitamina C y la vitamina E no pueden ser recomendadas por los autores de la revisión.

Otro derivado que tal vez pueda ser interesante es uno obtenido a partir de la artemisa de Japón (ganghwayakssuk) cuando es fermentada por *Monascus* y se convierte en un excelente biomaterial para el desarrollo de alimentos funcionales dadas las elevadas concentraciones obtenidas de monacolina K (35). *Artemisia princeps* es una de las variedades de las especies de Artemisa usada en las prácticas de moxibustión, una tradicional práctica médica vigente en China, Japón, Corea, Vietnam, Tíbet y Mongolia.

Levadura roja y cáncer

Además del efecto conocido sobre los niveles sanguíneos de colesterol, algunos autores han investigado sobre el posible papel de la levadura roja en la prevención de algunos tipos de cáncer. Así, Hong (36) señala un posible efecto inhibitorio sobre el crecimiento de tumores prostáticos en animales. Las estatinas y la monacolina inhiben la síntesis de colesterol, el cual a su vez es crítico para el crecimiento de las células tumorales. De este modo, el uso de estatinas a largo plazo se ha relacionado con una reducción del riesgo de cáncer de próstata. Previamente, se ha visto como la levadura roja puede inhibir in vitro el crecimiento de las células cancerosas andrógeno dependientes y andrógeno independientes de la próstata. Asimismo, en animales de experimentación, se señala como la levadura inhibe la expresión de los genes relacionados con las enzimas sintetizadoras de andrógenos. Por ello, podría ser muy interesante realizar estudios de este tipo que implicaran a humanos. Esto se ha comprobado también en células tumorales de mama (37) ya que muestra un efecto apoptótico y citotóxico sobre cultivos de estas células (MCF-7), por lo que podría considerarse en un futuro como un producto funcional útil en la reducción del riesgo de cáncer.

En varios estudios recientes, los metabolitos secundarios de la levadura han demostrado efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antitumorales. Hsu ha sugerido (38) que podrían utilizarse en el recubrimiento de otros medicamentos orales para prevenir o tratar el cáncer de boca. Este sería un nuevo enfoque terapéutico centrado en la atenuación del crecimiento tumoral y en la mejora de la supervivencia de los pacientes y de su calidad de vida.



Levadura roja, inflamación e hipertensión

Ciertos tipos de arroz fermentado con levaduras podrían regular la presión sanguínea (39) en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Los productos fermentados por *Monascus* (donde como resultado se obtendrían productos como monacolin K, ankaflavin (AF), y monascina (MS), podrían inhibir la expresión de factores tales como la E-selectina y la endotelina-1 además de actuar sobre la síntesis de NO, ejerciendo por ello una cierta actividad antihipertensiva.

Como es bien sabido, la inflamación es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular y está asociado a la disfunción endotelial. Lin *et al.* (40) investigaron los efectos de la monacolina K, ankaflavina y monascina, metabolitos de *Monascus* cultivado en arroz fermentado, sobre la expresión de las moléculas de adhesión celular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y sobre la E-selectina por el factor de necrosis tumoral (TNF- α) en células endoteliales de aorta (HAECs). En sus ensayos, los metabolitos de la levadura redujeron la adhesividad endotelial estimulada por el TNF- α así como redujeron la formación intracelular de sustancias reactivas del oxígeno, la activación de NF- κ B y la expresión de VCAM-1/E-selectina en HAECs, lo cual apoya la idea de que los diversos metabolitos producidos por *Monascus* en el arroz fermentado podrían tener efectos clínicos sobre la aterosclerosis. Cuando el efecto producido se comparó con el ejercido por un 'barredor' de radicales libres como la N-acetilcisteína, los resultados fueron similares en comparación con los metabolitos producidos por la levadura.

Levadura roja y osteoporosis

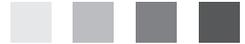
Se han iniciado diferentes estudios encaminados a contrastar la eficacia del papel de la levadura roja en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. En modelos animales, Chang (41) ha desarrollado ensayos sobre ratas ovariectomizadas (OVX) que sirvieron de modelo de osteoporosis postmenopáusia y examinaron los diferentes efectos de la administración oral de dioscórea, levadura roja e isoflavonas de soja sobre la densidad mineral ósea (DMO). Tres meses después, los resultados indican que, en ratas, la administración conjunta de monacolina K y fitoestrógenos (diosgenina) podría prevenir la pérdida ósea inducida por deficiencia de estrógenos. Este efecto fue contrastado mediante la medición del contenido mineral del hueso esponjoso así como de la tibia.

Aprobación europea

Recientemente, la Agencia europea de seguridad alimentaria (EFSA y su Panel de Nutrición) ha aprobado una alegación relativa al uso de este producto (42). La alegación presentada es "colesterol" y "manejo del colesterol, salud del corazón". La población destinataria se asume que serán adultos en población general; en este contexto, la Agencia asume que la alegación se refiere al mantenimiento de los niveles normales de LDL colesterol, efecto que se consideraría como un beneficio fisiológico. Según los diferentes estudios proporcionados, la dosis efectiva sería de 10 mg de monacolina K en sujetos con hipercolesterolemia. Al respecto, el panel de nutrición de la EFSA considera que la siguiente frase refleja la evidencia científica: "La monacolina K contenida en la levadura roja de arroz contribuye al mantenimiento de las concentraciones normales de colesterol sanguíneo"

Precauciones en el uso

Se están estudiando los posibles efectos citotóxicos de algunos compuestos presentes en la levadura roja de arroz (43) como son las dehidromonacolininas. Hay que tener en cuenta que en el estudio de Gordon (44) ya se advertía sobre la variabilidad y falta de estandarización de los productos presentes en el mercado.



Por ello, no extraña demasiado el que algunos autores aconsejen prudencia en su uso y recomendación (44) al menos hasta que los productos a base de levadura roja de arroz estén bien regulados y normalizados en todo el mundo y siempre teniendo en cuenta que, aún siendo eficaz, su utilización no elimina a las estatinas como recurso terapéutico (45).

CONCLUSIÓN

La suplementación dietética puede ser un mecanismo complementario eficaz para mejorar los lípidos sanguíneos con una significativa reducción del riesgo cardiovascular, especialmente cuando se acompaña de modificaciones en el estilo de vida que incluyan dieta adecuada y actividad física. Esta eficacia puede, en cualquier caso, ser insuficiente para alcanzar los niveles máximos deseados de colesterol.

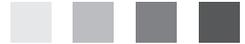
Sin embargo, hay que hacer la salvaguarda de que el uso de la levadura roja de arroz no es recomendado ciegamente por todos los autores debido a que hay una limitación e inconsistencia en los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feuerstein JS, Bjerke WS. Powdered Red Yeast Rice and Plant Stanols and Sterols to Lower Cholesterol. *J Diet Suppl.* 2012 Apr 25. [Epub ahead of print]
2. Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2015-22.
3. Reinhart KM, Woods JA. Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Feb 15;69(4):291-300
4. Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, Sharma M, Vishwakarma P, Saxena KK. Statin intolerance: now a solved problem. *J Postgrad Med.* 2011 Oct-Dec;57(4):321-8.
5. Casas-Agustench P *et al.* Effects of plant sterol esters in skimmed milk and vegetable-fat-enriched milk on serum lipids and non-cholesterol sterols in hypercholesterolaemic subjects: a randomised, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr* 2012 107(12): 1766-1775.
6. Hernández-Mijares A *et al.* Effects of phytosterol ester-enriched low-fat milk on serum lipoprotein profile in mildly hypercholesterolaemic patients are not related to dietary cholesterol or saturated fat intake. *Br J Nutr* 2010; 104(7): 1018-1025.
7. Bañuls C *et al.* Evaluation of cardiovascular risk and oxidative stress parameters in hypercholesterolemic subjects on a standard healthy diet including low-fat milk enriched with plant sterols. *J Nutr Biochem* 2010; 21(9): 881-886.
8. Kelly RB. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *Am Fam Physician.* 2010 May 1;81(9):1097-102.
9. Mitjavila MT, Fandos M, Salas-Salvadó J, Covas MI, Borrego S, Estruch R, Lamuela-Raventós R, Corella D, Martínez-Gonzalez MA, Sánchez JM, Bulló M, Fitó M, Tormos C, Cerdá C, Casillas R, Moreno JJ, Iradi A, Zaragoza C, Chaves J, Sáez GT. The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin Nutr.* 2012 Aug 31.[Epub ahead of print]
10. Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 May 25. [Epub ahead of print]
11. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Feb;12(1):54-61.
12. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med.* 2010 Oct 25;170(19):1722-7.

BIBLIOGRAFÍA

13. Lee CL, Pan TM. Development of *Monascus* fermentation technology for high hypolipidemic effect. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012 Jun; 94(6):1449-59. Epub 2012 May 6.
14. Ajdari Z, Ebrahimpour A, Abdul Manan M, Hamid M, Mohamad R, Ariff AB. Assessment of monacolin in the fermented products using *Monascus purpureus* FTC5391. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:426168. Epub 2011 Nov 15.
15. Ma KY, Zhang ZS, Zhao SX, Chang Q, Wong YM, Yeung SY, Huang Y, Chen ZY. Red yeast rice increases excretion of bile acids in hamsters. *Biomed Environ Sci*. 2009 Aug;22(4): 269-77.
16. Ogier N, Amiot MJ, Georgé S, Maillot M, Mallmann C, Maraninchi M, Morange S, Lescuyer JF, Peltier SL, Cardinault N. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Nutr*. 2012 Apr 24. [Epub ahead of print].
17. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro R, Grieco F, Rosano G. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther*. 2011 Dec;28(12):1105-13.
18. Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, Pirozzi C, Micillo F, Carlomagno G, Grieco F, Fazio S. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol*. 2012 Mar 26;4(3):77-83.
19. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Stasiowska B, Martino F. The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Jun;21(6):424-9. Epub 2010 Feb 12.
20. Trimarco B, Benvenuti C, Rozza F, Cimmino CS, Giudice R, Crispo S. Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Med J Nutrition Metab*. 2011 Aug;4(2):133-139.
21. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, Saccà L, Fazio S. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Nov;20(9):656-61.
22. Lee IT, Lee WJ, Tsai CM, Su IJ, Yen HT, Sheu WH. Combined extractives of red yeast rice, bitter melon, chlorella, soy protein, and licorice improve total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride in subjects with metabolic syndrome. *Nutr Res*. 2012 Feb; 32(2):85-92.
23. Cunningham E. Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol? *J Am Diet Assoc*. 2011 Feb;111(2):324.
24. Bogsrud MP, Ose L, Langslet G, Ottestad I, Strøm EC, Hagve TA, Retterstøl K. HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J*. 2010 Aug;44(4):197-200.
25. Karl M, Rubenstein M, Rudnick C, Brejda J. A multicenter study of nutraceutical drinks for cholesterol (evaluating effectiveness and tolerability). *J Clin Lipidol*. 2012 Mar-Apr;6(2):150-8.
26. Shanes JG. A review of the rationale for additional therapeutic interventions to attain lower LDL-C when statin therapy is not enough. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Feb;14(1):33-40.
27. Vandenberg BF, Robinson J. Management of the patient with statin intolerance. *Curr Atheroscler Rep*. 2010 Jan;12(1):48-57.
28. Lin JS. An alternative treatment of hyperlipidemia with red yeast rice: a case report. *J Med Case Rep*. 2010 Jan 8;4:4.
29. Venero CV, Venero JV, Wortham DC, Thompson PD. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol*. 2010 Mar 1;105(5):664-6.
30. Xie X, Wang Y, Zhang S, Zhang G, Xu Y, Bi H, Daugherty A, Wang JA. Chinese red yeast rice attenuates the development of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm and atherosclerosis. *J Nutr Biochem*. 2012 Jun;23(6): 549-56. Epub 2011 Jul 20.
31. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous



BIBLIOGRAFÍA

- statin intolerance. *American Journal of Cardiology* 2010;105(2):198-204.
32. Shang Q,Liu Z,Chen K,Xu H, Liu J. A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:636547. Epub 2012 Apr 12.
33. Li P, Yang Y, Liu M. Xuezhikang, extract of red yeast rice, inhibited tissue factor and hypercoagulable state through suppressing nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and extracellular signal-regulated kinase activation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011 Sep; 58(3):307-18.
34. Huang J, Frohlich J, Ignaszewski AP. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. *Can J Cardiol.* 2011 Jul-Aug;27(4):488-505.
35. Lee DS, Lee I. Development of monacolin K-enriched ganghwayakssuk (*Artemisia princeps* Pamp.) by fermentation with *Monascus pilosus*. *J Microbiol Biotechnol.* 2012 Jul;22(7):975-80.
36. Hong MY, Henning S, Moro A, Seeram NP, Zhang Y, Heber D. Chinese red yeast rice inhibition of prostate tumor growth in SCID mice. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Apr;4(4):608-15. Epub 2011 Jan 28.
37. Lee CI, Lee CL, Hwang JF, Lee YH, Wang JJ. *Monascus*-fermented red mold rice exhibits cytotoxic effect and induces apoptosis on human breast cancer cells. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012 Jul 20. [Epub ahead of print].
38. Hsu WH, Pan TM. *Monascus purpureus*-fermented products and oral cancer: a review. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012 Mar;93(5): 1831-42.
39. Hsu WH, Lee BH, Lu IJ, Pan TM. Ankaflavin and monascin regulate endothelial adhesion molecules and endothelial NO synthase (eNOS) expression induced by tumor necrosis factor- α (TNF- α) in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *J Agric Food Chem.* 2012 Feb 22;60(7):1666-72. Epub 2012 Feb 8.
40. Lin CP,Lin YL,Huang PH,Tsai HS,Chen YH. Inhibition of endothelial adhesion molecule expression by *Monascus purpureus*-fermented rice metabolites, monacolin K, ankaflavin, and monascin. *J Sci Food Agric.* 2011 Aug 15;91(10): 1751-8.
41. Chiang SS,Chang SP,Pan TM. Osteoprotective effect of *Monascus*-fermented dioscorea in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Agric Food Chem.* 2011 Sep 14;59(17):9150-7.
42. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Accedido en URL [abril, 2012]: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2304.htm>.
43. Zhu L, Yau LF, Lu JG, Zhu GY, Wang JR, Han QB, Hsiao WL, Jiang ZH. Cytotoxic dehydromonacolins from red yeast rice. *J Agric Food Chem.* 2012 Feb 1;60(4):934-9.
44. Gordon RY, Becker DJ. The role of red yeast rice for the physician. *Curr Atheroscler Rep.* 2011 Feb;13(1):73-80
45. Gustafsson LL. Red yeast rice can lower cholesterol but should not replace established therapy. *Lakartidningen.* 2011 Dec 14-20;108(50): 2662.
-



**Sociedad Española de Dietética
y Ciencias de la Alimentación**



