

[r e v i s i ó n]

Mitos y realidades de la intolerancia a los alimentos

A. Zugasti Murillo

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Palabras clave

intolerancia alimentaria, alergia alimentaria, lactosa, histamina

>> RESUMEN

Se define como reacción adversa a un alimento cualquier respuesta clínicamente anormal que se pueda atribuir a la ingesta, el contacto o la inhalación de un alimento, de los derivados o del aditivo que contiene. En 1995 el Subcomité de Reacciones Adversas de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica propuso una clasificación de las reacciones adversas a los alimentos, basada más en los mecanismos fisiopatológicos que en las manifestaciones clínicas. De acuerdo con esta clasificación, las reacciones no tóxicas se pueden dividir en alergia alimentaria, cuando intervienen mecanismos inmunológicos, e intolerancia alimentaria cuando no media un mecanismo inmunológico. El tratamiento principal de la intolerancia alimentaria consiste en la eliminación del alimento en cuestión de la dieta habitual. Por otro lado, existen tratamientos específicos para algunos tipos de intolerancias alimentarias (por ejemplo galactosidasas en los casos de malabsorción de lactosa).

Nutr Clin Med 2009; III (3): 150-164

Key words

food intolerance, food allergy, lactos, histamine

>> ABSTRACT

In 1995 the European Academy of Allergology and Clinical Immunology suggested a classification on the basis of the responsible pathogenic mechanism; according to this classification, non-toxic reactions can be divided into food allergies when they recognize immunological mechanisms and food intolerance when there are no immunological implications. The treatment of food intolerance is avoidance of the particular food. There are specific treatments for some food intolerance (beta-galactosidases for the management of lactose intolerance).

Nutr Clin Med 2009; III (3): 150-164

Correspondencia

A. Zugasti Murillo. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

>>INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 20% de la población presenta durante su vida una reacción adversa alimentaria. En las últimas tres décadas ha aumentado la preocupación por las alergias alimentarias en las sociedades desarrolladas occidentales. Debido a la falsa creencia entre la población de que algunos síntomas agudos son debidos a reacciones alérgicas inducidas por alimentos, es fundamental llevar a cabo una correcta valoración y diagnóstico con el fin de evitar dietas de eliminación innecesarias, que pueden conllevar retrasos en el crecimiento y desarrollo en los lactantes y los niños y déficit nutricionales en los adultos.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica propuso en 1995 varias definiciones para las reacciones adversas a los alimentos en función de los mecanismos fisiopatológicos implicados¹ (fig. 1). Una reacción adversa es un término genérico utilizado para describir cualquier reacción desfavorable que se presente tras la ingesta, el contacto o la inhalación de un alimento o uno de sus componentes. Las reacciones adversas se clasifican en:

– *Reacciones tóxicas*: causadas por sustancias tóxicas que producen trastornos en cualquier

persona. Habitualmente ocurren tras la ingesta de toxinas bacterianas (*Clostridium botulinum*), microtoxinas, metales pesados, sustancias químicas (pesticidas, fertilizantes) o contaminantes naturales (glucósidos cianógenos, bociógenos, solamina, setas venenosas). La reacción depende de la dosis ingerida y no de la susceptibilidad individual, por lo que en cierto modo este tipo de reacciones son predecibles.

– *Reacciones no tóxicas*: no son dosis dependientes y sólo afectan a personas susceptibles. Dentro de este tipo encontramos:

* *reacciones alérgicas*: aquellas cuya respuesta involucra al sistema inmunológico y tienen lugar tras la ingesta de un alimento, incluso con cantidades muy pequeñas. A su vez éstas pueden ser mediadas por IgE o no mediadas por IgE, como la enfermedad celíaca. En estudios recientes se ha estimado una prevalencia de alergia alimentaria del 1.4-3.6% en la población adulta y del 5-8% en la infantil.

* *reacciones de intolerancia*: producidas por un mecanismo no inmunológico. La frecuencia de este tipo de reacciones es 5-10 veces supe-

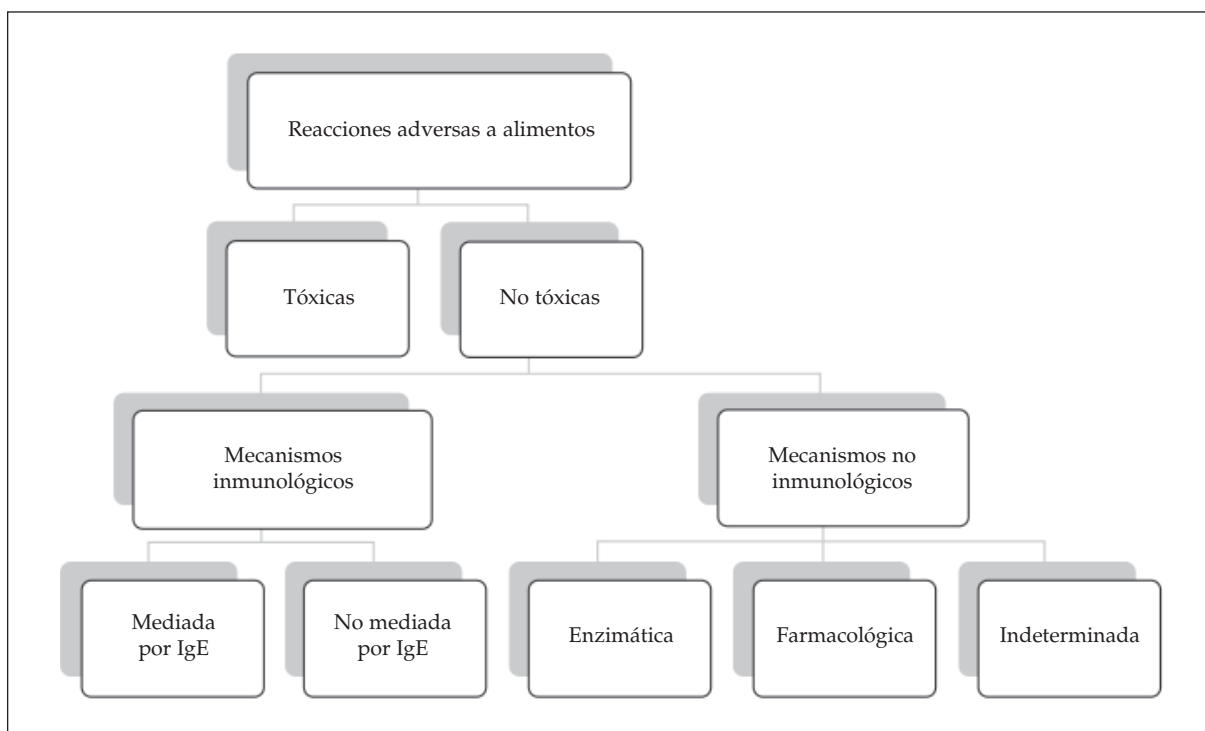


Figura 1. Reacciones adversas a los alimentos. Clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (1995).

rior a las de tipo alérgico. La intolerancia puede ser de causa metabólica (déficit de enzimas involucradas en el metabolismo de algún alimento), farmacológica (por efecto de aminos vasoactivas que se encuentran en algunos alimentos de forma natural y que son capaces de desencadenar reacciones clínicas gastrointestinales y neurálgicas) y reacciones indeterminadas (incluyen las reacciones frente a aditivos).

>>INTOLERANCIA ALIMENTARIA DE CAUSA ENZIMÁTICA

Este tipo de reacciones adversas están causadas por la imposibilidad de metabolizar ciertas sustancias presentes en alimentos, debido a diversos déficit enzimáticos. Es el tipo de intolerancia más frecuente destacando, entre todas, la intolerancia a la lactosa.

1.1. Intolerancia a la lactosa

Afección de la mucosa intestinal debida a que el organismo no produce (ausencia total o parcial, primaria o secundaria) la enzima lactasa, por lo que no se metaboliza correctamente la lactosa. En la octava semana de gestación ya se puede detectar la actividad de lactasa en la mucosa intestinal. Esta actividad aumenta hasta la semana 34, alcanzando el pico máximo al nacimiento. La condición normal en los mamíferos es que se experimente un descenso en la producción de lactasa tras finalizar el período de lactancia. En sociedades que no consumen productos lácteos, la producción de lactasa habitualmente cae en un 90% aproximadamente durante los primeros cuatro años de vida (actividad de lactasa no persistente), aunque este descenso varía a lo largo del tiempo. Sin embargo, en aquellas poblaciones donde el consumo de leche y de productos lácteos ha sido habitual durante años, se ha detectado una mutación en el cromosoma dos que permite mantener niveles suficientes de lactasa para mantener una correcta absorción de la lactosa. Aproximadamente un 30% de la población mantiene una actividad de lactasa en la edad adulta (actividad de lactasa persistente)². Como resultado de esto, la prevalencia de la intolerancia a la lactosa a nivel mundial varía ampliamente dependiendo principalmente del origen étnico.

Fisiopatología

La enzima lactasa, también denominada β -D-galactosidasa, es sintetizada si al menos uno de los dos genes que la codifican están presentes. Solamente cuando la expresión de ambos está alterada se reduce la síntesis de lactasa, lo cual a su vez reduce la absorción de la lactosa. La lactasa hidroliza la lactosa en los dos monosacáridos que la componen: glucosa y galactosa. Este proceso tiene lugar en el yeyuno medio, donde existe una baja concentración de bacterias, por lo que sólo una pequeña cantidad de lactosa es fermentada. Para una correcta metabolización de la lactosa sólo es precisa una actividad de lactasa del 50%³. El mecanismo exacto implicado en el descenso de la actividad de lactasa que se produce al finalizar la lactancia es todavía desconocido.

Prevalencia

La intolerancia a la lactosa ya fue descrita por Hipócrates 400 años a.C., pero los síntomas asociados no se han identificado hasta hace 50 años⁴. Aproximadamente el 70% de la población mundial no tiene actividad persistente de lactasa pero no todos ellos son intolerantes a la lactosa. Los grupos más afectados son los negros, africanos, indios, americanos y asiáticos, contrastando con la baja prevalencia que presentan los norteamericanos caucásicos y los europeos escandinavos⁵⁻⁶ (tabla I)

TABLA I. INCIDENCIA DE DÉFICIT DE LACTOSA

Suecos	1%
Ingleses	6%
Rusos	15%
Espanoles	15%
Árabes	80%
Esquimales	83%
Mexicanos	83%
Africanos	83%
Tailandeses	98%

Tipos

- *Déficit congénito de lactasa*: alteración genética presente al nacimiento y cuyo diagnóstico tiene lugar en la infancia. Es una alteración extremadamente rara y sólo se han descrito unos cuarenta casos. Se trata de un trastorno autosómico recesivo, pero no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares. El único tratamiento es evitar la ingesta de lactosa desde el nacimiento
- *Intolerancia primaria a la lactosa (persistente)*: inducida por el ambiente cuando el niño es criado en una sociedad que no consume productos lácteos⁷. Este tipo se encuentra en varias culturas asiáticas y africanas, donde el consumo de productos lácteos industrializados y comerciales es poco común.
- *Intolerancia secundaria o adquirida (reversible/temporal)*: se trata de una deficiencia transitoria de lactasa, en sujetos con actividad persistente de lactasa, debida a patologías o situaciones que afectan la reserva enzimática en el tracto digestivo. Cabe destacar:
 - * patología gastrointestinal (malnutrición, gastroenteritis aguda, patología vascular, etc.) que conlleva un daño en la mucosa y las microvellosidades intestinales.
 - * fármacos que pueden afectar la mucosa intestinal (AINES, antibióticos, etc.)
 - * enfermedad crónica del intestino delgado: celiaquía, enteritis actínica, enfermedad inflamatoria, gastroparesia diabética, fibrosis quística, etc.

Signos y síntomas

Los síntomas aparecen tras la ingesta de lácteos o de alimentos que contengan lactosa en su composición. En función de la deficiencia de lactasa y la cantidad de alimento ingerido, la magnitud y el número de síntomas pueden variar de una persona a otra o incluso en diferentes situaciones. El cuadro clínico típico de la intolerancia a la lactosa puede incluir dolor abdominal de tipo cólico, distensión abdominal, flatulencia, pérdida de peso, desnutrición, retraso de crecimiento, diarrea, esteatorrea, heces ácidas y en

ocasiones náuseas y vómitos. En algunos casos disminuye la motilidad intestinal con presencia de estreñimiento en probable relación con la producción de metano. El dolor abdominal y la flatulencia son debido a la fermentación en el colon de la lactosa no absorbida que es hidrolizada en glucosa y galactosa por las bacterias acidolácticas, con la producción consecuente de ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, dióxido de carbono y metano⁸. La acidificación de las heces y el aumento de carga osmótica intraluminal es debido a la presencia en el íleon y colon de lactosa no digerida, que arrastra agua y electrolitos acelerando el tránsito intestinal⁹.

Algunos pacientes no asocian estos síntomas a la ingesta de lactosa y en algunos casos la exclusión de la lactosa de la dieta no conlleva una mejoría sintomática. En estos casos deberemos sospechar otra patología subyacente como el síndrome de intestino irritable¹⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico habitual se basa en la mejoría clínica tras la eliminación de lactosa en la dieta. Existen fundamentalmente los siguientes métodos para diagnosticar la intolerancia a la lactosa:

- *Test de hidrógeno espirado*: en los sujetos que padecen una deficiencia de lactasa, la lactosa que el organismo es incapaz de absorber es fermentada por las bacterias presentes en el colon, produciendo gran cantidad de hidrógeno libre. Una elevación del hidrógeno espirado indica una malabsorción intestinal del hidrato de carbono administrado o un sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Este test también se utiliza para estudiar la tolerancia de otros azúcares como la fructosa o el sorbitol. Se administra 50 gramos de lactosa vía oral (cantidad equivalente a la que contiene un litro de leche) y se considera positivo si los valores determinados a las 3-6 horas son más de 20 p.p.m superiores con respecto al nivel basal¹¹. La sensibilidad de la prueba aumenta un 40-60% si la medición se realiza a las 6 horas de haber tomado la lactosa⁴. Un 20% de los pacientes con intolerancia a la lactosa tienen falsos negativos. E incluso algunos individuos tienen test positivo sin clínica asociada, en probable relación con restricción dietética de lactosa.

- *Test de tolerancia a la lactosa*: se basa en la medición de la respuesta glucémica tras una sobrecarga de lactosa (50 gramos), cada 30 minutos después de 2 horas de dicha ingesta. En una situación normal la glucemia aumenta en 20 mg/dl sobre el nivel basal en sangre, por lo que una ausencia de este incremento glucémico junto con el desarrollo de síntomas gastrointestinales sugiere una deficiencia de lactasa. Es un test bastante inespecífico ya que ciertas patologías (diabetes mellitus, síndrome de malabsorción, gastroparesia, sobrecrecimiento bacteriano, etc.) pueden invalidar el resultado y por tanto debe ser interpretado con cautela.
- *Biopsia de intestino delgado*: puede confirmar la intolerancia a la lactosa tras un test de hidrógeno espirado positivo. Este procedimiento consiste en la extracción de una muestra de tejido de intestino delgado para examinar posibles alteraciones que puedan afectar a una mala metabolización de la lactosa. Las muestras se deben obtener más allá de la ampolla de Váter y la obtención de cuatro muestras aumenta la probabilidad de que la biopsia sea diagnóstica. No es un procedimiento muy utilizado ya que se trata de un método invasivo y además la actividad de lactasa determinada en las muestras no tiene porque reflejar exactamente la actividad intestinal global.
- *PCR del gen de la lactasa* (polimorfismo 13910 C/T): útil para diferenciar los pacientes con hipolactasia primaria de aquellos que la padecen de forma secundaria. No está disponible de forma habitual en la práctica clínica.

Tratamiento

La intolerancia a la lactosa usualmente no es una condición de todo o nada: la reducción en la producción de lactasa, y por tanto la cantidad de lactosa que puede ser tolerada varía de persona a persona. Dado que la intolerancia a la lactosa no plantea una amenaza adicional para la salud, el tratamiento consistirá en minimizar la incidencia y la severidad de los síntomas. El control dietético de la intolerancia a la lactosa depende de que los afectados aprendan a través del ensayo y error cuánta lactosa pueden tolerar¹². Es fundamental revisar las etiquetas ya que la terminología comercial varía de acuerdo

con el lenguaje y la región. Tras un período inicial de eliminación de lactosa, se aconseja reintroducirla en la dieta en pequeñas cantidades para comprobar la tolerancia. En función de la ingesta de productos lácteos se debe valorar la necesidad de tomar suplementos de farmacológicos de calcio.

La lactosa está presente en dos grandes categorías de alimentos: los productos lácteos convencionales y como aditivo en ciertos alimentos.

- *Productos lácteos* (tabla II): la lactosa es una molécula hidrosoluble, por tanto el porcentaje de grasa tiene impacto sobre aquellos alimentos que pueden ser tolerados. Los productos lácteos semidesnatados o desnatados generalmente tienen un porcentaje ligeramente alto de lactosa. La leche humana tiene el porcentaje más alto de lactosa (9%). La leche de vaca no procesada contiene un 4.7%, la de cabra 4.1%, la de búfala 4.9%, la de yak 4.93% y la de oveja 4.6%. La leche entera se tolera mejor que las desnatadas ya que la grasa retrasa el vaciamiento gástrico con el consecuente aumento del tiempo de exposición de la lactosa y la enzima¹⁶. Asimismo, la ingesta de productos lácteos junto con otros alimentos (galletas, pan, etc.) mejora la tolerancia¹⁷. A pesar de que la lactasa no es una enzima inducible, se ha comprobado que el consumo continuo de pequeñas dosis de lactosa conlleva un cierto proceso de adaptación, disminuyendo la cantidad de hidrógeno espirado y la severidad de los síntomas gastrointestinales¹⁸. En los casos que se toleren pequeñas cantidades de leche se puede valorar tomar aquellas que están enriquecidas en calcio y vitamina D.

En la elaboración de la mantequilla se separan los componentes acuosos de los componentes grasos. Al ser la lactosa una molécula hidrosoluble no estará presente en la mantequilla. Las bacterias presentes en el yogur (*L.bulgaricus* y *S.thermophilus*) fermentan la lactosa, disminuyendo su contenido en un 25-50%, mejorando su tolerancia¹³. Asimismo la fermentación y el alto contenido en grasa de los quesos contribuyen a disminuir el contenido de lactosa. Ciertas marcas comerciales de queso son generalmente manufacturadas por procesos modernos que no contienen las mismas propiedades reductoras de lactosa.

TABLA II. CONTENIDO EN LACTOSA DE LOS ALIMENTOS (G LACTOSA/100 G ALIMENTO)

Bajo (0-2 g)	Medio (2-5 g)	Alto (>5 g)
Margarina, mantequilla	Yogur	Nata
Queso azul, emmental, gruyere, manchego, requesón, edam, gouda, feta, cheddar	Queso blanco desnatado, camembert, parmesano, queso en porciones	Leche (entera, desnatada, semidesnatada, en polvo, condensada, evaporada)
Leche tratada con lactasa	Petit suisse®	Bechamel
Leche pobre en lactosa	Natillas, flan, crema	Helado
		Productos de pastelería o batidos que contengan leche
		Productos para untar a base de queso

Adaptado de Manual de Nutrición y Dietética. 2ª Edición. Gabriel Olveira Fuster. Díaz de Santos 2007

- *Productos no lácteos*: la lactosa (también presente cuando en la etiqueta aparece lactosuero, suero, sólidos de leche, ingredientes modificadores de leche, etc.) es un aditivo utilizado por su textura, sabor y cualidades adhesivas, y se puede encontrar en alimentos tales como carnes procesadas (salchichas, patés), margarinas, cereales de desayuno, frutas secas, alimentos procesados, medicamentos, comidas precocinadas, sustitutos de comidas (barritas, sobres), suplementos de proteínas, etc.
- *Productos alternativos*: la industria alimentaria ha creado en los últimos años distintos productos de calidad, pobres (30% de lo habitual) o libres de lactosa, para reemplazar a la leche normal. Existen también en algunos países productos “HYLA” (acrónimo de hydrolysed lactose), que van desde helados hasta quesos, utilizando un método de separación cromatográfica. Además hay disponibles en el mercado bebidas obtenidas de plantas (soja, almendras, avena, arroz, maní), 100% libres de lactosa. Algunos tipos de bebidas de soja priorizan convertirse en sustitutos de la leche y para emular sus características nutritivas y organolépticas (sabor, color, textura) se le añade a la materia prima (habas de soja) no sólo agua sino también azúcar y jarabes, aro-

mas, espesantes, reguladores de acidez y otros aditivos, además de vitaminas y calcio.

Cuando no se puede evitar la lactosa, o en ocasiones que una persona escoge consumir tales alimentos, deben ser usados suplementos de lactasa producidos industrialmente por hongos del género *Aspergillus*¹⁴. La enzima β galactosidasa está disponible en forma de tabletas en una variedad de dosis, en muchos países sin necesidad de prescripción médica. Además existen lactasas, producidas por el género *Kluyveromyces*, para el tratamiento directo de la leche. Se ha demostrado una mayor tolerancia de la lactosa si se añaden 10 horas antes del consumo¹⁵. Este tipo de lactasas son más eficaces pero cuentan con menos éxito como producto para el consumidor.

Intolerancia a la fructosa

La intolerancia hereditaria a la fructosa (fructosemia) es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva en el que existe un déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa hepática (aldolasa B). Esta enzima cataliza la conversión de fructosa-1-fosfato a gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato, así como la conversión de fructosa-1,6-difosfato a gliceraldehído-3-fosfato y dihidro-

xiacetona fosfato. Se estima que la frecuencia de esta enfermedad es de 1:20000. La acumulación de fructosa-1-fosfato produce hepatotoxicidad. La ingesta de fructosa, ya sea como monosacárido o disacárido (sacarosa), induce un cuadro clínico parecido a la galactosemia con vómitos, hipoglucemia, convulsiones y diarrea, que preceden a la aparición de ictericia, hepatomegalia y ascitis. Si se continúa ingiriendo alimentos con fructosa o se administran soluciones intravenosas con fructosa (ya retiradas del mercado) el niño puede morir. Los síntomas suelen ser más graves en niños pequeños y más leves en niños mayores y adultos. La fuerte aversión que desarrolla el niño a los dulces, las frutas y otros alimentos que contienen fructosa es lo que le salva la vida y hace que el diagnóstico pueda retrasarse hasta la edad adulta. Los pacientes que realizan una dieta exenta en fructosa tienen un desarrollo normal e incluso se han comprobado mejoría en aquellos que ya habían desarrollado patología hepática.

La fructosa es un hidrato de carbono que se ingiere primeramente como sacarosa (azúcar de mesa), que se hidroliza en el intestino delgado en fructosa y glucosa. Está presente en frutas, vegetales, zumos, alimentos para diabéticos y algunos fármacos (especialmente jarabes). En los últimos años ha aumentado el uso de fructosa en forma de monosacárido, como edulcorante artificial, siendo el más dulce de los azúcares. Se ha demostrado la absorción incompleta de fructosa en un porcentaje considerable de sujetos sanos (37-90%), con la aparición de síntomas de diarrea o dolor abdominal cólico tras la ingesta de una determinada cantidad de este azúcar. La malabsorción es dependiente de la dosis y de la concentración y además existen grandes variaciones en la capacidad para absorber este azúcar entre distintos individuos. Hay que destacar que la ingesta de fructosa en forma de sacarosa no se acompaña de malabsorción y que la adición de glucosa a las soluciones de fructosa facilita la absorción de esta última de forma dependiente de la dosis.

El tratamiento de la intolerancia hereditaria a la fructosa implica la realización de una dieta estricta sin fructosa (ingesta máxima de 1-2 g de fructosa al día), tanto en forma de monosacárido como de disacárido (sacarosa) (tabla III). Asimismo, hay que evitar la ingesta de sorbitol que puede ser metabolizado a fructosa en el hígado.

(tabla IV). Esta dieta necesita ser suplementada con vitamina C, ya que las principales fuentes se encuentran restringidas (se sugiere un suplemento de 30 mg/d), así como suplementos de ácido fólico que aumentan la actividad de las enzimas glucolíticas, incluyendo la fructosa-1-fosfato aldolasa.

Intolerancia al sorbitol

El sorbitol es un polialcohol, utilizado como edulcorante artificial en muchos productos "sin azúcar" que existen en el mercado. Asimismo, este azúcar se utiliza como aditivo, con otras finalidades (estabilizante, control de la viscosidad, retención de humedad) en alimentación y en la preparación de fármacos. La capacidad de absorción intestinal de sorbitol es limitada y la ingesta de grandes cantidades (20-50 g) puede provocar una diarrea osmótica. En algunos sujetos sanos la ingesta de 5 g se asocia a malabsorción y a la aparición de síntomas de diarrea y dolor abdominal cólico. La prevalencia de malabsorción oscila entre el 32 y el 90% de los casos tras la administración de una dosis de 10 g y puede llegar al 100% tras una dosis de 20 g¹⁹. Además el sorbitol interfiere en la absorción de fructosa, de manera que si se ingieren juntos, la malabsorción de estos azúcares es mayor que cuando se administran por separado. Para el diagnóstico de estos procesos se utiliza el test de hidrógeno espirado tras la administración por vía oral de los azúcares en estudio. El tratamiento consistirá en disminuir la ingesta de estos azúcares hasta un nivel que no produzca sintomatología.

Intolerancia a la sacarosa

La malabsorción de sacarosa es extremadamente infrecuente en todo el mundo, excepto en la población esquimal de Groenlandia y Canadá, donde se ha descrito una prevalencia del 5-10%. La herencia de esta enfermedad es autosómica recesiva debida a la mutación del gen que codifica la enzima sucrasa-isomaltasa (locus 3q25-q26). Los síntomas suelen aparecer en la infancia y no se manifiestan hasta que se incluye sacarosa en la dieta, normalmente con la introducción de las frutas. También puede manifestarse al nacimiento si el niño es alimentado con una fórmula que contenga sacarosa. La deficiencia de sucrasa, al igual que el déficit de lactasa, puede ser una

TABLA III. CONTENIDO EN FRUCTOSA DE LOS ALIMENTOS (G FRUCTOSA/100 G DE PARTE COMESTIBLE)

Muy bajo (1 g)	Bajo (1-3 g)	Medio (3-5 g)	Alto (> 5 g)
Frutas: aguacate, lima, coco, chufas, albaricoque, papayas	Frutas: ciruelas, grosella roja, mandarina, naranja, melocotón, melón, nectarina, pomelo, piña, sandía	Frutas: arándanos, fresa, frambuesa, fresón, granada, guayaba, grosella, mango, kiwi, melocotón seco, membrillo, moras, plátano. Zumo de naranja, piña	Frutas: albaricoque seco, caquis, cerezas, guindas, ciruela pasa, chirimoya, dátiles, higos secos, brevas, manzana, pera, ciruela, uva
Frutos secos: almendras, avellanas, castañas, piñones, cacahuetes			
Verduras: alcachofas, acelga, ajo, batata, boniato, berenjena, berro, champiñón, espinacas, guisantes, habas, garbanzo, lechuga, lenteja, patata, pepino, setas, maíz, rábano, remolacha	Verduras: apio, brócoli, calabaza, cebollas, coles, repollo, coliflor, escarola, zanahoria, espárragos, puerros, tomate		
Farináceos: cereales y productos derivados del pan			
Lácteos: leche, leche condensada, queso, requesón			
Proteínas: huevos, carnes y pescados naturales			
Otros: margarina, achicoria, natillas, flan			Otros: jalea real, miel, mermelada, bebidas azucaradas, cereales azucarados o con miel, fruta en almíbar, chocolate, dulce de membrillo, alcohol.

Adaptado de Manual de Nutrición y Dietética. 2ª Edición. Gabriel Olveira Fuster. Díaz de Santos 2007

complicación de numerosas patologías que afectan al intestino delgado (enfermedad celíaca, desnutrición, giardiasis, etc.). La sucrasa se afecta menos que la lactasa, pero cuando la afectación de la mucosa intestinal es grave, se produce una reducción global de toda la actividad enzimática del borde en cepillo enterocitario. La recuperación puede retrasarse semanas o meses en algunos casos. El grado de restricción de saca-

rosa necesario es diferente para cada paciente y algunos estudios han demostrado que la tolerancia mejora con el tiempo. La utilización de sacrosidasa, una enzima producida por *Saccharomyces cerevisiae* que hidroliza la sacarosa, es eficaz como tratamiento del déficit de sucrasa-isomaltasa. Se aconseja la suplementación con vitamina C y revisar cuidadosamente los etiquetados de alimentos y formulaciones farmacéuticas.

TABLA IV. DIETA CONTROLADA EN FRUCTOSA, SACAROSA Y SORBITOL

Grupos alimentos	Permitidos	No permitidos
Lácteos	Leche, queso, yogur natural, mantequilla, leche en polvo que no contiene sacarosa	Leche condensada, batidos de leche, helado comercial, yogur con frutas, vainilla o aromatizados Bebida de soja líquida y en polvo
Carne, pescado	Naturales, embutidos	Comprobar etiquetas de conservas y preparados comercialmente. Jamón de york, salchichas de Frankfurt, estofados que contengan verduras no permitidas. Patés
Huevos	Todos	Ninguno
Grasas	Mantequilla, margarina, aceites vegetales, sebo, manteca	Ninguno
Vegetales, legumbres*	<0,5 g fructosa / 100 g: brécol, apio, alcachofas, champiñones, berros, acelgas, patata vieja, espinaca, escarola, endibia, lentejas 0,5-1 g fructosa / 100 g: pepino, espárrago, col, coliflor, calabacín, puerro, patata nueva, calabaza, rábanos, nabos, judías blancas y rojas, garbanzos	Remolacha, coles de Bruselas, zanahoria, cebolla, cebolleta, batata, tomate, maíz dulce, chirivía, judías verdes, guisantes, soja, berenjena, pimientos. Verduras procesadas enlatadas con azúcares prohibidos
Frutas**	Jugo de lima, limón, aguacate	Todas las demás clases de frutas, naturales o en compota
Cereales	Trigo, centeno, cebada, maíz, arroz, tapioca. Productos elaborados a partir de éstos, pan blanco sin sacarosa añadida	Pan integral, salvado, germen de trigo, harina de soja, muesli. Todo tipo de cereales elaborados con adición de azúcar o miel
Postres, galletas	Helados y galletas elaborados con glucosa o sacarosa. Postres sin fructosa, sacarosa y sorbitol	Comprobar etiquetas de alimentos "sin azúcar", "dietéticos", "para diabéticos"
Edulcorantes	Glucosa, polímeros de glucosa, jarabes de glucosa, sacarosa, sacarina, aspartamo, ciclamato,	Miel, fructosa, sorbitol, azúcar de fruta, azúcar de mesa, melaza, jarabe de maíz rico en fructosa
Mermeladas, dulces, frutos secos		Comprobar etiquetas de alimentos "sin azúcar", "dietéticos", "para diabéticos"
Sopas	Sopas o caldos caseros utilizando alimentos permitidos.	Extractos de carne, cubitos, sopas comerciales
Bebidas	Leche, té, café, cacao, refrescos edulcorados con sacarina o aspartamo	Zumos, licores, batidos de fruta, bebidas refrescantes de cola, naranja o limón
Condimentos	Espicias, hierbas aromáticas, esencias, colorantes, sal, pimienta, curry, mostaza, vinagre	Ketchup, salsas comerciales que contengan fructosa o sorbitol

*Ingesta máxima 2 g/día; desechar el agua de cocción
**Máximo 2 g/día junto con las verduras
Adaptada de Nutrición y Dietética Clínica. 2ª Edición. J.Salas-Salvadó.Elsevier-Masson 2008

Intolerancia a la galactosa

Las galactosemias, enfermedades secundarias a la ineficiente metabolización de esta hexosa y que producen acumulación de ésta en el organismo, pueden deberse a deficiencias de alguna de las enzimas implicadas en su metabolismo (galactocinasa, uridintransferasa o 4-epimerasa). La forma más grave y frecuente de estas deficiencias, y que genera las llamadas galactosemias, es la deficiencia de uridintransferasa. Esta forma, también llamada clásica, afecta a 1:40000-60000 y se manifiesta en el recién nacido con clínica que incluye anorexia, diarrea y retraso de crecimiento. Si el cuadro no se detecta a tiempo, pueden desarrollar lesión hepática, renal, cataratas y retraso mental.

La fuente dietética principal y mayoritaria de galactosa es la lactosa. Además la galactosa forma parte de otros disacáridos (rafinosa, estaquinoso) abundantes en ciertas legumbres y puede encontrarse también en forma libre en ciertas frutas (nísperos, dátiles, papaya, higos, melón, uva, avellanas), verduras (espinacas, tomate) y legumbres. Se ha observado una menor densidad ósea secundaria a la dieta restringida en galactosa, y la mayoría de los bifosfonatos que hay en el mercado incorporan lactosa en su composición.

Intolerancia a la trealosa

La trealosa es el azúcar principal de los champiñones. Esta intolerancia está causada por trastorno genético autosómico dominante que afecta a la trealasa, enzima que metaboliza este azúcar.

Otras intolerancias

También se podrían incluir aquí patologías menos frecuentes como la fenilcetonuria, la homocistinuria o la leucinosis, errores congénitos del metabolismo de las proteínas.

>>INTOLERANCIA ALIMENTARIA DE CAUSA FARMACOLÓGICA O QUÍMICA

Este tipo de intolerancias son debidas a reacciones anómalas a sustancias presentes en ciertos alimentos (quesos fermentados, vino, chocolate,

crustáceos, espinacas, etc.). Son dosis dependientes y necesitan distintos cofactores por lo que no aparecen con cada exposición a este tipo de alimentos. Las sustancias principales involucradas en este tipo de reacciones son las aminas vasoactivas (histamina, tiramina, noradrenalina, feniletilamina, triptamina, serotonina, dopamina) y las metilxantinas (cafeína, teofilina, teobramina), capasaicina y el alcohol.

La acumulación de histamina puede ser consecuencia directa de una reacción alérgica (mediada por IgE), de una reacción tóxica (en forma de brotes que afectan a todos o la mayoría de los consumidores de un determinado alimento con contenidos excesivos de histamina) o de una intolerancia que deriva de un inadecuado funcionamiento de los sistemas de eliminación de la histamina de origen genético, patológico (asociado a enfermedades intestinales) o por bloqueo farmacológico de las enzimas implicadas en la metabolización (monoaminooxidasa MAO y diaminoxidasa DAO principalmente). En la intolerancia a la histamina la aparición de los síntomas no está ligada al consumo de un producto en concreto, sino que puede asociarse a una amplia gama de alimentos con contenido variable de histamina. Los fármacos principales con efecto inhibitor de estas enzimas son: moclobemida, selegilina, isoniazida, acetilcisteína, ambroxol, amitriptilina, cloroquina, ácido clavulánico, metamizol, propafenona, verapamilo, cimetidina y prometazina. Asimismo, el alcohol inhibe la actividad de estas enzimas, lo que explicaría los síntomas de la intolerancia a la histamina provocados por el vino.

Las dietas bajas en histamina están indicadas en el tratamiento de urticaria y cefaleas crónicas, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO o la DAO y como terapia coadyuvante en el tratamiento de las alergias alimentarias ya que es frecuente que estas personas presenten una insuficiente actividad de DAO. Para iniciar el tratamiento dietético se aconseja en primer lugar la administración de un antihistamínico H₁ durante 14 días y el seguimiento de la dieta libre de histamina durante al menos cuatro semanas. Se aconseja asimismo pautar un suplemento de vitamina B6, ya que es un cofactor crítico para la actividad de DAO. La deficiencia de cobre y zinc también puede afectar a la actividad de esta enzima. El seguimiento de la eficacia de la dieta se puede comprobar, además de la remisión de la clí-

nica, con mediciones de las concentraciones plasmáticas de histamina y de la actividad de DAO.

Los pacientes bajo tratamiento con IMAO deben consumir menos de 5 mg/d de tiramina. Se evitarán aquellos alimentos con contenidos elevados de tiramina, tanto en forma natural como en cualquier alimento proteico que haya sido envejecido, ahumado, almacenado o refrigerado durante períodos prolongados (tabla V).

>> INTOLERANCIA ALIMENTARIA DE CAUSA INDETERMINADA

Debido al desarrollo tecnológico y a cambios en los hábitos dietéticos, la población ha incrementado su exposición a una gran variedad de aditivos y contaminantes, presentes particularmente en los alimentos procesados. Se conoce como aditivo toda sustancia que se añade intencionalmente a los alimentos o bebidas, sin modificar su valor nutricional. Si se añade con un objetivo específico se considera un aditivo directo, como el aspartamo usado en bebidas, yogures y otros alimentos. Los aditivos indirectos son aquellos que se convierten en parte del alimento mismo, aunque en cantidades insignificantes, en los procesos de manipulación, empaquetamiento o almacenamiento. En el grupo de aditivos directos se incluyen colorantes alimenticios, conservantes, antioxidantes, correctores de la acidez, agentes emulsificantes y estabilizadores, cuyo uso está en auge en Estados Unidos y Europa.

- *Conservantes*: destacan los cloruros, nitratos y nitritos, que están presentes en los embutidos y pueden provocar metahemoglobinemia, cefalea, rubor, vértigo, etc.
- *Sulfitos* (E 220, E 221, E 222, E 223, E 224, E 226, E 227, E 228): son sales inorgánicas utilizadas con frecuencia por la industria alimentaria como aditivos por sus propiedades antioxidantes y antisépticas, así como por su capacidad para modificar la textura y blanquear los alimentos. Está permitido el empleo de sulfitos como aditivo en la fruta desecada, las bebidas (zumos y vino), sucedáneos de carne, pescado y crustáceos a base de proteínas y hortalizas, salchichas, patatas procesadas, gambas y camarones. En algún caso se ha detectado su presencia en carne picada y hamburguesas a pesar de no estar permitido.

Según la reglamentación española aquellos alimentos que contengan más de 10 ppm de sulfitos se debe indicar en la etiqueta el tipo. Los individuos asmáticos sensibles a los sulfitos deberán evitar estos alimentos.

- *Benzoatos*: se encuentran como aditivos con las denominaciones E 210, E 211, E 212 y E 213. Los benzoatos no son sólo aditivos sino que están presentes de forma natural en algunos alimentos, como los arándanos y las ciruelas, y en especias como la canela y el clavo. También se encuentran en otros alimentos aunque en menor cantidad como el café, té y vino tinto. El ácido benzoico (E 210) puede estar presente en determinados productos fermentados. Su uso está permitido en numerosos alimentos y no produce efectos nocivos cuando se utiliza en pequeñas cantidades. Las personas sensibles a la aspirina y /o a la tartracina pueden manifestar sensibilidad a los benzoatos, dada la similitud estructural.
- *Antioxidantes y sinérgicos*: están los ácidos láctico y cítrico, butilhidroxianisol (E 320), butilhidroxitolueno (E 321), usados en margarinas, aceites de semillas, conservas vegetales, y se asocian a la presencia de asma, rinitis y urticaria.
- *Colorantes*: se ha asociado la tartrazina (E 102) con cuadros de asma y urticaria crónica.
- *Glutamato monosódico* (E 621), neurotransmisor cuya acción produce un incremento de la acetilcolina en la sinapsis, también conocido con las siglas anglosajonas MSG. Es un potenciador del sabor, reconocido ampliamente como el quinto sabor. En grandes dosis posee un sabor dulce-salado que los japoneses denominan *umami*, Se puede encontrar en sopas, mariscos, aceitunas, mostaza, salsas, patatas chips, maíz tostado, condimentos preparados y conservas vegetales. Se sospecha que su inclusión en los alimentos de tipo aperitivo induce hiperfagia. Se emplea mucho en la cocina oriental, siendo el responsable del síndrome del restaurante chino que sólo afecta al 1-2% de la población adulta. Los síntomas suelen ocurrir después de una ingesta superior a 3 g, sobre todo cuando no se toma junto a otros alimentos y cuando se ingiere en un alimento líquido. A los 5 ó 10 minutos de su ingestión aparece un eritema generalizado, cefalea, parestesias, sudoración, prurito generalizado,

TABLA V. DIETA RESTRINGIDA EN TIRAMINA

Grupos alimentos	Permitidos	No permitidos
Lácteos	Leche, yogur, quesos frescos, quesos en porciones, helados	Todos los quesos envejecidos y azules
Carnes, pescados, huevos	Pollo, vacuno, cordero, cerdo, pescados (frescos o refrigerados), huevos	Hígado de pollo y ternera Carnes y pescados añejos, secados, envasados con extractos, ahumados, fermentados o en conserva Salami, tofu, miso, pepperoni Caviar, arenques, patés de pescado
Vegetales	Todas las verduras frescas, congeladas o enlatadas (excepto las prohibidas)	Productos de soja fermentada, habas en grano o con vaina, col fermentada, coliflor
Féculas	Todos Legumbres sólo 2 días/semana	
Frutas	Todas las frutas y zumos, frescas, congeladas o envasadas	Plátano muy maduro Aguacate, higos en conserva, pasas, ciruelas rojas, frambuesas
Dulces	Galletas, pastas, pasteles, pudines, helados, azúcar, mermelada	Chocolate y productos derivados, ingesta limitada a 30g/día
Grasas y aliños	Aceite, mantequilla, margarina, mayonesa, sal, limón, hierbas aromáticas	Aguacate, salsas elaboradas con queso, yogur o cremas ácidas, salsas con glutamato monosódico, salsas de soja
Bebidas	Agua, zumos, café, té, infusiones, refrescos, vino blanco (200 ml/d máximo)	Bebidas alcohólicas, principalmente vinos tintos, vermut, licores, cerveza
Miscelánea		Levadura de cerveza, glutamato monosódico, extractos de carne, acetos y vinagres

Adaptada de Nutrición y Dietética Clínica. 2ª Edición. J.Salas-Salvadó.Elsevier-Masson 2008

mareo, taquicardia y sensación de quemazón a nivel del tórax que se extiende al cuello y abdomen, así como opresión torácica²⁰. A este grupo pertenece también el ácido fumárico, empleado en bebidas en polvo, rellenos para pasteles y gelatina, así como la proteína vegetal hidrolizada muy utilizada en salchichas y sopas instantáneas.

Otro tipo de intolerancia alimentaria de causa indeterminada en la intolerancia psicológica. En la anamnesis que se realice al paciente es importante valorar los aspectos emocionales involucrados en la reacción adversa. Así, en los niños pueden presentarse reacciones de intolerancia a alimentos específicos que simplemente no les gustan.

Test de intolerancia alimentaria

En los últimos años han proliferado en el mercado algunos tratamientos dietéticos para alergias e intolerancias alimentarias basadas en pruebas diagnósticas realizadas *in vitro* y que no cuentan con el aval de la comunidad científica. Mediante estos test se postula que se puede identificar cuáles son los alimentos causantes de una intolerancia alimentaria para excluirlos de la dieta durante un tiempo determinado, valorando la mejoría, para una posterior confirmación de la causa, mediante la reintroducción de los mismos en la dieta habitual. Revisamos tres de los test más populares:

- *Test Alcat (antigen leukocyte cellular antibody test)*: se puede considerar una versión sofisticada del test de leucocitotoxicidad, suspendido en EEUU en 1984 tras instancia de la Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología por su ineficacia para el diagnóstico de alergias alimentarias. El test se basa en la teoría de que las células sanguíneas humanas son susceptibles de reaccionar frente a ciertos alimentos. Al reaccionar de forma intolerante las células sanguíneas liberan sustancias nocivas, agresivas para nuestro organismo. En la información oficial no se llega a especificar cuáles son este tipo de sustancias ni el mecanismo de reacción. Se analiza la reacción de una muestra de sangre (8 ml) frente a cien extractos alimentarios y veinte conservantes y colorantes. Se reserva también una porción de la muestra que será sometida al mismo proceso pero en ausencia de extractos, que funcionará como control negativo específico para el paciente. El test Alcat determina, *in vitro*, la reactividad celular por lectura citométrica, la cual está relacionada con la modificación del tamaño y el número de las células. Los tipos de células que analiza el test y que son diana de los efectos adversos que supuestamente causan la intolerancia son linfocitos, granulocitos y plaquetas. El histograma final tendrá diferentes formatos dependiendo del paciente. Para considerar un resultado como normal deben observarse dos picos, con niveles bajos de reactividad celular bajos, cercanos al 7%. En función de estos resulta-

dos se confecciona una lista de alimentos que se deben evitar, disminuir el consumo o consumir libremente durante un período mínimo de 3 a 6 meses, tras el cual se reintroducirán en la dieta habitual para probar la tolerancia. Según la documentación oficial del test de Alcat este test es una herramienta útil en el tratamiento del sobrepeso, las migrañas, alteraciones cutáneas (dermatitis, eccema, urticaria, acné y celulitis), trastornos gastrointestinales (distensión y dolor abdominal, aerofagia, diarreas crónicas, náuseas y síndrome de colon irritable), fatiga crónica, alteraciones respiratorias (asma, rinitis, sinusitis).

- *Test de intolerancia A-200*: similar al Alcat, valora la “intolerancia a más de doscientos alimentos”.
- *Test de intolerancia alimentaria (IgG específica a alimentos)*: valora la reacción alérgica no mediada por IgE sino por IgG denominándola confusamente alergias mediadas por IgG, alergias retrasadas u ocultas o intolerancia alimentaria. Este test mide la concentración de IgG específica en suero frente a una batería de alimentos (panel de 42 y de 72 alimentos). Los resultados de este test no se basan en una gama de colores sino que se expresan en mg/L en función de una curva patrón.

Las organizaciones sanitarias que realizan el estudio clínico de las alergias alimentarias, con la Organización Mundial de Alergia a la cabeza, coinciden en advertir a la población de que estas pruebas son ineficaces y desaconsejan su uso para hacer frente a las alergias e intolerancias alimentarias, así como a otras enfermedades para cuyo tratamiento también se postulan, como la obesidad, las migrañas o el colon irritable.

>>CONCLUSIONES

Las intolerancias alimentarias son un grupo de reacciones adversas a los alimentos en las que no está involucrado el sistema inmunitario. La causa principal es el déficit parcial o total de alguna enzima que impide metaboli-

zar correctamente algunas de las sustancias presentes en los alimentos siendo la más frecuente el déficit de lactosa. La clínica concomitante es fundamentalmente digestiva y varía en función de la cantidad ingerida e

incluso a lo largo del tiempo. El tratamiento consistirá en suprimir o limitar la ingesta del alimento en cuestión y mantener una dieta equilibrada que asegure el aporte suficiente de todos los nutrientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruinjnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
2. Saviano DA, Levitt MD. Milk intolerance and microbe-containing dairy foods. *J Dairy Sci* 1987; 70: 397-406.
3. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197-219.
4. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systematic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 167-73.
5. Kretchmer N. Lactose and lactase: a historical perspective. *Gastroenterology* 1971; 61: 805-13.
6. Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations: II. A culture historical hypothesis. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 695-710.
7. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233-7.
8. He T, Priebe MG, Harmsen HJ, Stellaard F, Sun X, Welling GW, et al. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. *J Nutr* 2006; 136: 58-63.
9. Christopher NL, Bayless TM. Role of the small bowel and colon in lactose-induced diarrhea. *Gastroenterology* 1971; 60: 845-52.
10. Tolliver BA, Herrera JL, DiPalma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 176-8.
11. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 26-35.
12. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (March 2006). Lactose intolerance. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute of Health.
13. Hove H, Norgaard H, Mortensen PB. Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 339-50.
14. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 187-91.
15. Montalto M, Nucera G, Santoro L, Curigliano V, Vastola M, Covino M, et al. Effect of exogenous β -galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 489-93.
16. Houghton LA, Mangnall YF, Read NW. Effect of incorporating fat into a liquid test meal on the relation between intragastric distribution and gastric emptying in human volunteers. *Gut* 1990; 31: 1226-9.
17. Martini MC, Savaiano DA. Reduced intolerance symptoms from lactose consumed during a meal. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 57-60.
18. Hertzler SR, Savaiano DA, Levitt MD. Fecal hydrogen production and consumption measurements. Response to daily lactose ingestion by lactose maldigesters. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 348-53.
19. Fernández-Bañares F. Malabsorción de azúcares: síntomas funcionales intestinales tras la ingesta de lactosa, fructosa, sorbitol y mezclas de fructosa-sorbitol en adultos. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 15: 462-8.

20. Walker R. The significance of excursions above the ADI. Case study: monosodium glutamate. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999; 30:S119-121.
21. Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 86-90.
22. Allergy Society of South Africa. ALCAT and IgG allergy and intolerance test. *SAMJ* 2008; 98: 167.
23. European Academy of Allergology and Clinical Immunology: Sections-Interest Groups-Allergy Diagnosis-Controversial diagnosis test. <http://www.eaaci.net/site/content.php?1=91&sel=323>

[r e v i s i ó n]

Los ácidos grasos trans y su papel en nutrición

J. M. García Almeida*, H. Saracho Domínguez*, A. Soto González**, B. Martínez Alfaro*, D. Bellido Guerrero***, P. P. García Luna****

*Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

**Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

***Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol. La Coruña.

****Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Palabras clave

ácidos grasos trans, cardiopatía isquémica, grasas alimentarias, grasas hidrogenadas, encuesta dietética, ingesta, rehabilitación nutricional

>> RESUMEN

En este capítulo revisamos los principales aspectos de interés sobre las grasas *trans* y su influencia sobre la salud. Con respecto a sus mecanismos de acción hay que destacar su capacidad de interactuar en diversas vías metabólicas e inflamatorias, afectando a múltiples estirpes celulares. En cuanto a las consecuencias para la salud, los riesgos cardiovasculares asociados a su consumo elevado y mantenido en el tiempo, están suficientemente aclarados en la literatura. Todavía existen dudas razonables sobre otros posibles efectos en diabetes, síndrome metabólico, y cáncer.

Las fuentes alimentarias de este tipo de grasas son muy variables, pero pueden agruparse en margarinas y derivados, productos pre-elaborados con formato "comida rápida," o "snack" y repostería industrial. En EE.UU. o el norte de Europa el incremento en su consumo se ha frenado drásticamente por los cambios legislativos y de mercado. En España la información respecto al consumo, la regulación legal, de etiquetado y el grado de concienciación del problema son menores. Para aumentar esta información es importante el utilizar las bases de datos nutricionales de fácil acceso "online" existentes, y el desarrollar encuestas de frecuencia de consumo adecuadas.

Entre las estrategias principales de manejo del problema, está el hacer llegar la información nutricional necesaria a la población mediante un etiquetado nutricional correcto y veraz.

Las recomendaciones nutricionales están centradas en disminuir el consumo de alimentos ricos en *trans*, y sustituirlos por otros alimentos más saludables (bajos en grasas saturadas y colesterol). Ya existen alternativas comerciales que permiten sustituir estas grasas por otras con propiedades similares, pero sin efectos negativos para la salud.

Todo esto necesita que sea interiorizado en la práctica clínica habitual y que se tenga en consideración al establecer las recomendaciones en las guías nutricionales futuras.

Nutr Clin Med 2009; III (3): 133-149

Key words

trans-fatty acids, coronary heart disease, randomized controlled trials, dietary fats, industrial hydrogenated fats, intake, food record, nutritional rehabilitation

>> ABSTRACT

In this chapter, we will review the main issues on *trans* fatty acids and their impact on health. With regards with their mechanisms of action, we may highlight their ability to interact with several metabolic and inflammatory routes, having their influence on many species. As for their consequences on health, the cardiovascular risks associated with their high long-term intake are sufficiently established in the literature. There are reasonable concerns on their possible effects on diabetes, metabolic syndrome, and cancer.

The dietary sources for these kinds of fats are diverse, however they may be categorized as margarines and their derivatives, pre-elaborated products in the form of "fast foods" or "snacks", and manufactured bakery.

In the USA and Northern Europe, the increase in their consumption has dramatically fallen due to regulatory and market changes. In Spain, information on their consumption, legal and labeling regulation, and the degree of awareness of the problem are lower.

In order to increase the information it is important to use the already existent on-line nutritional databases, which are easy to have access to and to develop appropriate questionnaires on frequency of intake. Among the main strategies for managing the problem, one is to get the population the necessary nutritional information by means of a correct and true nutritional labeling.

Nutritional recommendations are focused on decreasing the intake of *trans*-rich foods and replacing them by more healthy foods (low in saturated fatty acids and cholesterol). There are commercial alternatives allowing replacing these fats by others with similar properties although without their negative healthy effects.

All this needs to be internalized in daily clinical practice and be taken into account when establishing recommendations in future nutritional guidelines.

Nutr Clin Med 2009; III (3): 133-149

Correspondencia

J. M. García Almeida. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. Tel.: 951 034 016. Móvil: 646 314 182. E-mail: jgarciaalmeida@yahoo.com

>> INTRODUCCIÓN

La intervención humana sobre los diferentes componentes naturales de los alimentos, introduce en estos importantes cambios en sus funciones específicas. La fracción lipídica de los nutrientes es una de las más representativas, ya que ha demostrado un comportamiento específico casi a nivel molecular de sus diferentes componentes. Así, los ácidos grasos saturados (AGS), mono-(AGM) y poliinsaturados (AGP), presentan diferentes cualidades nutricionales, incluso ocasionalmente contrapuestas como en el caso de los AGP omega 3 y omega 6 (tabla I). En cada ácido graso en concreto se conocen datos diferenciales, aunque existe un AG que pudiéramos denominar "prototipo", sobre el que se han realizado la mayoría de los estudios. Así ocurre con el AG palmítico, cuando habla-

mos de AGS, oleico respecto a AGM o linoleico en los AGP.

Otro factor importante, es que estos nutrientes no son consumidos de forma aislada sino a través de alimentos que presentan diferentes mezclas de los mismos y este resultado global, es el que realmente origina la repercusión de estos nutrientes sobre la salud. En este punto, es imprescindible entender que la grasa es un componente muy importante de la manipulación industrial de los alimentos, ya que su adición puede ser necesaria para dar sabor, estabilizar y conservar los mismos. En este sentido, el desarrollo de la industrialización también ha introducido la necesidad de buscar en la grasa sus aspectos más funcionales, desatendiendo sus características nutricionales y efectos sobre la salud.

TABLA I. FUENTES ALIMENTICIAS Y EFECTOS DEL CONSUMO DE DIFERENTES LÍPIDOS DE INGESTA HABITUAL

Nutriente	Efecto	Fuentes alimenticias	Clasificación
Ácidos grasos			
Caprílico (C8) Caprílico (C10)	↑ LDL	leche de rumiantes, aceite de coco	
Laúrico (C12) Mirístico (C14) Palmítico (C16)	↑ LDL, ↑ HDL	aceite de coco, aceite de palma aceite de coco y palma, aceites vegetales abundante en todas las grasas	AGS
Estearico (C18)	0	grasas animales y cacao	
Oleico (C18: 1 n-9)	↑ HDL	aceites vegetales (de oliva principalmente)	AGM
Elaídico (C18: 1) trans	↑ LDL, ↓ HDL	grasas hidrogenadas industrialmente	AG <i>trans</i>
Linoleico (18: 2 n-6) Linolénico (C18: 3 n-3)	↓ LDL, ↓ HDL	aceites vegetales (girasol, maiz, soja, cacahuete...) soja y otros aceites vegetales	AGP
Eicosapentanoico (20: 5 n-3)	↓ TG, ↑ LDL, ↑ HDL	aceite de hígado de pescado	

Se detallan los principales ácidos grasos resaltando sus fuentes alimentarias habituales y algunos de los potenciales efectos sobre el perfil lipídico. AGS: ácidos grasos saturados, AGM: ácidos grasos monoinsaturados, AG *trans*: ácidos grasos trans. AGP: ácidos grasos poliinsaturados. Colesterol LDL (Low-density lipoprotein), HDL (high-density lipoprotein). TG (triglicéridos).

Los ácidos grasos *trans* (AGT) son ácidos grasos insaturados con al menos un doble enlace en posición “*trans*” (fig. 1). Proceden de la hidrogenación parcial de grasas vegetales poliinsaturadas. También se encuentra de forma natural en lácteos y carnes de rumiantes¹.

Estos tienen una triple función: energética como lípido, estructural en membranas y otras estructuras orgánicas donde puede almacenarse y en tercer lugar como reactante que interviene en diversas vías inflamatorias y del metabolismo celular a través de receptores específicos. La ruta de absorción y metabolización es similar a la de otros ácidos grasos insaturados, con la peculiaridad de que al no poderse sintetizar por nuestro organismo, su aislamiento en tejidos (adiposo) o en fosfolípidos plasmáticos está directamente relacionada con el consumo de alimentos que los contienen.

La característica práctica fundamental en el manejo de la información sobre los AGT, es la

irregularidad de la información en el etiquetado. La FDA -U.S. Food and Drug Administration, regula la información obligatoria en el etiquetado a partir de 2006) y es la escasa regulación legal de que disponemos. Destaca la regulación legal en Canadá donde se establece el etiquetado obligatorio en 2002, las recomendaciones de contenidos límites en 2006 y el control gubernamental desde 2007, con reducción voluntaria del contenido en AGT para los productores de alimentos.

El uso de la grasa “*trans*” a nivel industrial, persigue aumentar el plazo de consumo y estabilizar el sabor de los alimentos, facilitando así el manejo de los productos precocinados. Los alimentos que potencialmente pueden ser fuente de AGT son múltiples. Principalmente en productos preelaborados (empanadas, croquetas, canelones o pizzas), snack y aperitivos salados (patatas fritas), galletas, margarinas y bollería industrial.

Cuando clasificamos las fuentes de AGT en los alimentos, pueden ser de dos procedencias distintas:

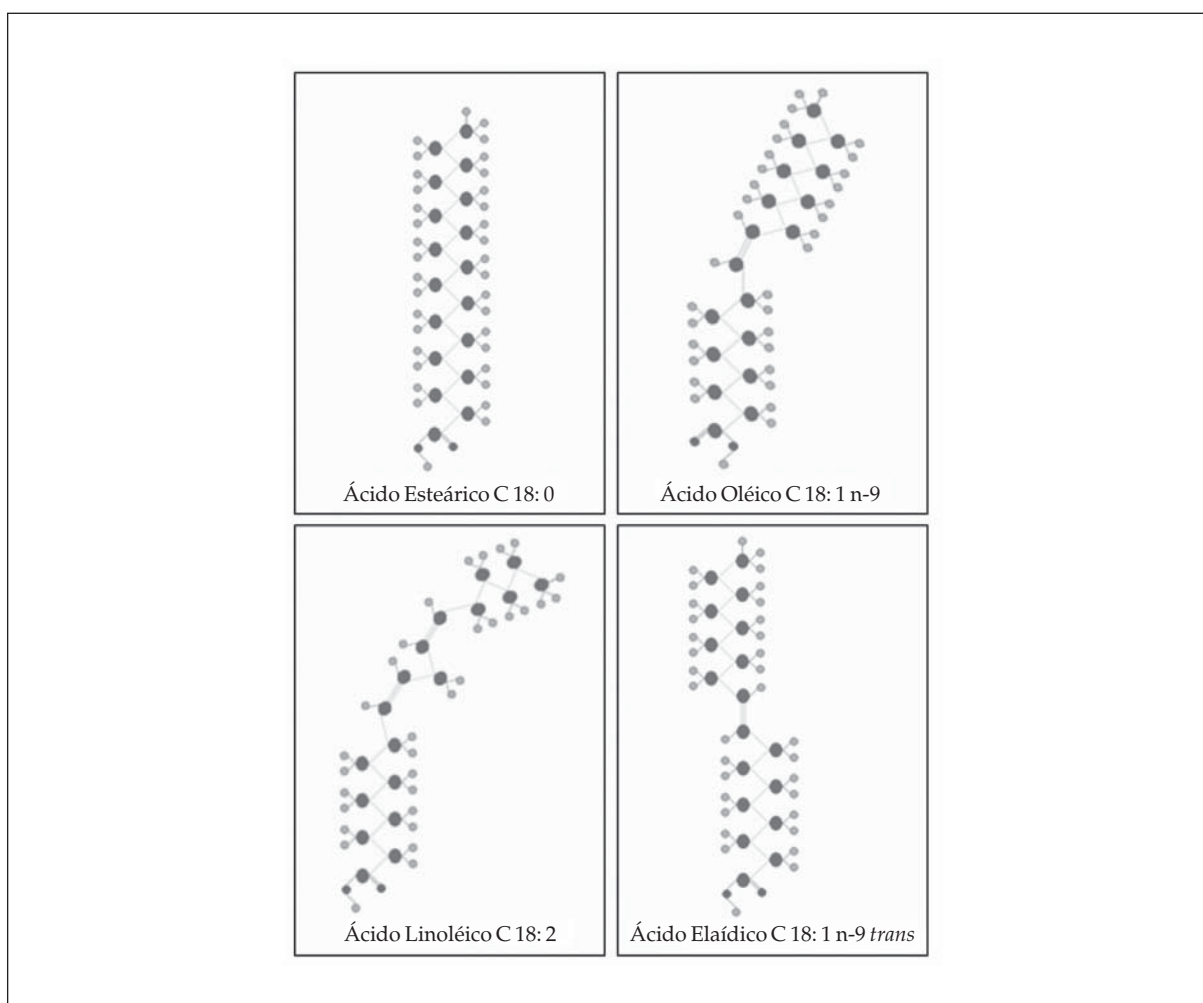


Figura 1. Estructura de ácidos grasos (*cis/trans*). Se exponen las estructuras de los ácidos grasos de 18 carbonos más representativos: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados; destacando como, tanto el ácido Oleico como el Elaídico presentan una estructura monoinsaturada n-9 con diferente isomería (*cis* y *trans* respectivamente).

- Grasas de producción industrial parcialmente hidrogenadas (AGT-PI) utilizadas en aceites de fritura, margarinas para untar y en productos de repostería. (hasta el 60% del total de la grasa)
- Grasas *trans* naturales (AGT-PN) existente en los productos lácteos y productos cárnicos de rumiantes (menos del 6% del total de la grasa)

El estudio de los AGT-PN ha demostrado que, la posición y resultado final de la hidrogenación da lugar a diferentes ácidos grasos prácticamente indistinguibles de los de la producción artificial. Sin embargo, la proporción cada tipo de AGT es diferente entre las dos fuentes, ya que la hidrogenación es diferente según las condiciones de temperatura o pH en que se realiza. Así, el ácido

elaídico (C18: 1 t9) es el AGT principal de las fuentes artificiales (20-25%), mientras entre las grasas *trans* de rumiantes producidas por vía natural, el ácido vaccénico (C18: 1 t11), es casi el 50% del total de isómeros *trans* de los alimentos que sufren hidrogenación natural².

El consumo de estos AGT de origen animal permanece estable en las últimas décadas³ y la ingesta habitual de hasta 4 gramos al día no se ha asociado a eventos cardiovasculares adversos⁴.

>> MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LOS AGT

No son bien conocidos los mecanismos por los que los AGT producen sus efectos sobre la salud

humana. Se han implicado múltiples órganos y sistemas que son dianas de los efectos de estos, originando alteraciones funcionales de diferentes estirpes celulares como adipocitos, células inflamatorias, endotelio, hepatocitos, etc.⁵.

La absorción de AGT se realiza junto con el resto de componentes grasos de la dieta. El flujo portal hace que la primera estación de metabolización de los mismos sea el hígado.

Los efectos sobre el metabolismo de los lípidos no se deben a su valor energético como grasas. Se ha confirmado, a través de estudios controlados, un efecto sobre el colesterol por elevación de LDL-colesterol y descenso de HDL-colesterol. También se produce una elevación de triglicéridos, que a su vez, condiciona la aparición de LDL pequeñas y densas y elevación de lipoproteína lp(a)¹. Todos estos factores tienen un constatado efecto pro-aterogénico y de empeoramiento del perfil de riesgo cardiovascular.

También se conoce por estudios aleatorizados, que el efecto neto sobre los lípidos, no justifica plenamente el aumento de riesgo cardiovascular que asocian los AGT, por lo que deben existir otros mecanismos pro-aterogénicos menos establecidos (fig. 2).

El mecanismo por el cual los AGT realizan sus efectos metabólicos, parece estar conducido a través de receptores nucleares de diversos tipos celulares, que condicionan la expresión génica de importantes vías inflamatorias y metabólicas.

Existen datos de experimentación "in vitro" que demuestran una disminución de la degradación de apoproteína B100 (principalmente relacionada con LDL-colesterol) y un aumento del colesterol libre y esteres de colesterol; e "in vivo" produce un aumento de la enzima que transfiere esteres de colesterol desde HDL a LDL y VLDL-colesterol (CETP).

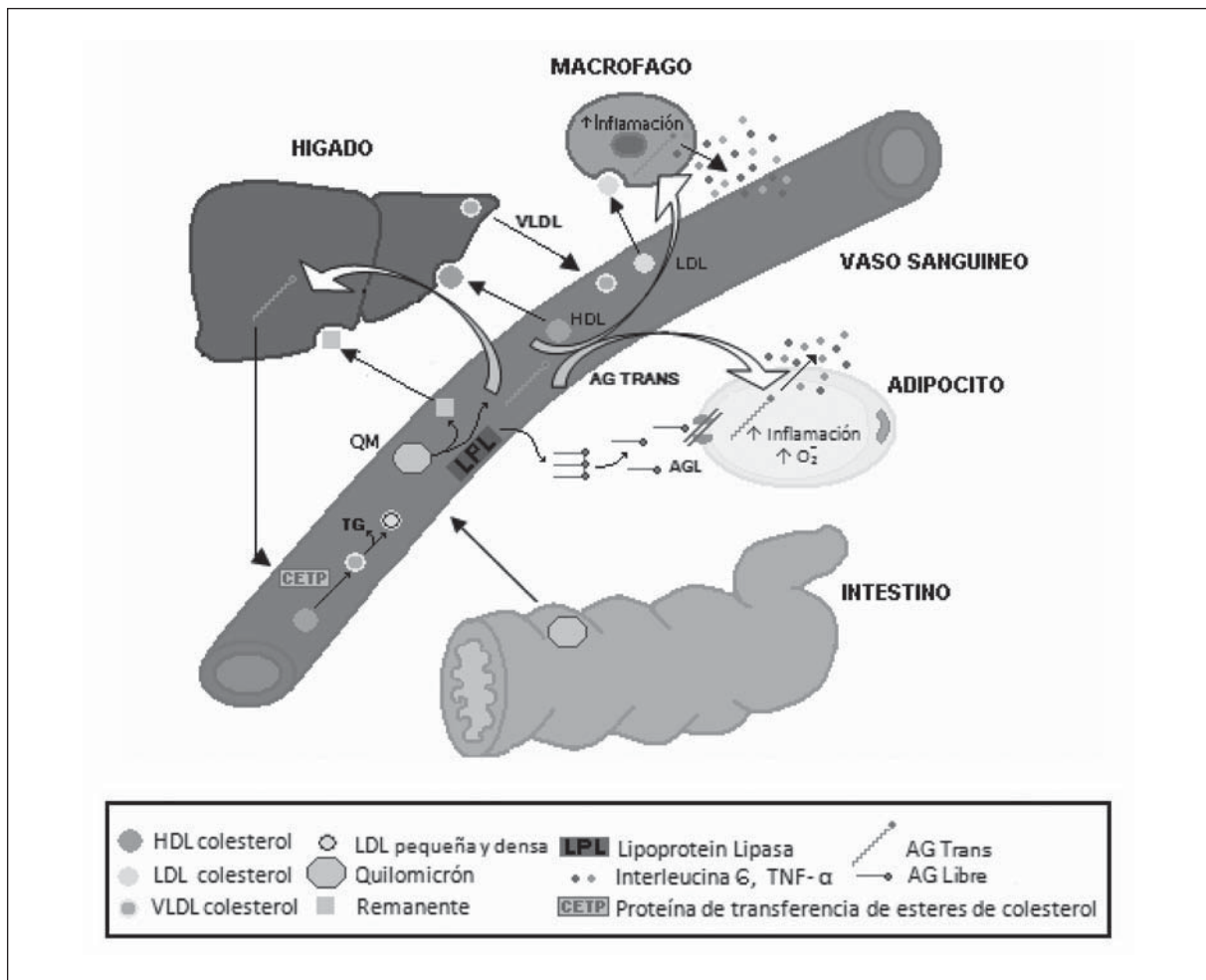


Figura 2. Esquema fisiopatológico sobre el metabolismo de los lípidos y las interacciones de los AGT.

En pacientes con obesidad y enfermedad cardiovascular, también se ha demostrado un efecto pro-inflamatorio con elevación de citoquinas (proteína C reactiva, TNF-alfa, IL6). Los mecanismos celulares implicados probablemente afectan a monocitos-macrófagos, células endoteliales y adipocitos.

En las células inmunes, los AGT activan factores nucleares (NF-κB) que regulan la liberación de citoquinas inflamatorias como respuesta al estrés. En el endotelio, se producen una serie de disfunciones, que afectan su capacidad de relajación dependiente de óxido nítrico y los factores de adhesión (VCAM-1). En el adipocito, además de una respuesta inflamatoria similar a la de la célula inmune, se produce una disminución de la captación de triglicéridos y aumento de ácidos grasos libres por alteración de lipoproteína lipasa (LPL) y alteraciones en la expresión de genes reguladores del metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa, como PPARs-gamma.

El grado de entendimiento de los mecanismos implicados a nivel de membrana y receptores nucleares producidos por la ingesta de AGT es parcial y se precisan nuevas áreas de investigación.

>> EFECTOS SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y EL PERFIL LIPÍDICO

El consumo habitual de AGT-IP (a partir de ahora referidos como AGT) afecta a múltiples factores de riesgo cardiovascular y se consideran un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica.

La mayoría de los trabajos están centrados en las modificaciones sobre el perfil lipídico, aunque hay datos sobre factores inflamatorios, citocinas y otros procesos intermedios.

Las fuentes de información sobre los efectos en el metabolismo lipídico de los AGT giran entorno a diversos metanálisis, algunos muy recientes⁶, que evalúan, mediante estudios experimentales prospectivos y series observacionales amplias, la sustitución de AGT por otros principios inmediatos o el consumo mantenido de estos a largo plazo y los cambios que estos producen sobre las diversas lipoproteínas. Aunque existen datos

consistentes, las limitaciones de los estudios y los posibles sesgos podrían modificar el impacto real de los AGT sobre el metabolismo lipídico.

Los estudios experimentales demuestran que por cada 1% de la energía de la dieta, que se sustituye por AGT, se produce un incremento de LDL-colesterol, del cociente colesterol total / HDL-colesterol, lipoproteína(a) y triglicéridos, siendo este efecto diferente según el tipo de grasa sustituida.

Una de las principales limitaciones de los estudios es que se evalúa principalmente Ac. Elaídico (isómero- *trans* 18: 1) sin tener datos concretos sobre otros isómeros 18: 2, 18: 3 o C20-22 de AGT. En algunos trabajos más selectivos de cada isómero los resultados no son tan consistentes. También hay que resaltar que resulta muy difícil separar los posibles efectos de AGT de origen natural.

La evaluación de los efectos de los AGT se ha estimado inicialmente como efecto de sustitución porcentual de un tipo de grasa por otra. Este análisis ofrece una perspectiva poco práctica para extrapolar los resultados a nivel poblacional. Los cambios en la ingesta de AGT vienen vehiculizados por modificaciones en el tipo de grasa que contiene o se añade a los alimentos en su preparación. Así, los posibles efectos sobre una persona dependen tanto, de la media de contenido de la AGT de la grasa parcialmente hidrogenada que va a ser sustituida, como del tipo de grasa o aceite que se utiliza para la sustitución⁷. Existen diferentes formulaciones de grasas parcialmente hidrogenadas con distintos contenidos en AGT y también diferentes aceites vegetales (soja, girasol, girasol alto oleico, colza, semilla de algodón, palma) y grasa animal (grasa de cerdo y mantequilla).

Aunque los estudios experimentales sean de mayor valor analítico, las series observacionales bien controladas⁸ con un consumo bajo pero muy prolongado de AGT pueden ser un modelo más representativo de los cambios metabólicos sobre el perfil lipídico y sobre todo sobre el riesgo cardiovascular. Los datos observacionales demuestran que un consumo moderado (2,5 a 3,6 g /d) produce una elevación de LDL-C y un descenso de HDL-C en la misma dirección que los datos experimentales.

Cuando queremos evaluar los efectos de los AGT sobre el riesgo cardiovascular, la extracción de

Conclusiones claras y determinantes es más compleja. En el análisis del riesgo de eventos o acontecimientos derivados de estos es precisamente el punto de mayor interés y aplicabilidad clínica. Con los conocimientos actuales sobre los potenciales efectos perjudiciales de los AGT, el diseño experimental no es procedente. Así los datos observacionales son la principal fuente de evidencia en este campo.

Los diversos estudios observacionales, resumidos en la tabla II, presentan los principales resul-

tados de los distintos estudios, con sus ventajas e inconvenientes específicos de cada tipo de diseño, la calidad de la información recogida y los posibles sesgos. Los datos en su mayoría informan de un mayor riesgo de eventos coronarios (fatales o no) y de un incremento de mortalidad cardiovascular en general. En los resultados de un metanálisis reciente ajustado por múltiples factores de confusión, se muestra un riesgo relativo de eventos coronarios superior al 20% por cada 2% de energía de la dieta aportada a través de AGT.

TABLA II. ESTUDIOS OBSERVACIONALES SOBRE EL EFECTOS DE LAS GRASAS TRANS EN LA APARICIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Tipo de estudio	Evento cardiovascular	Isómero principal
DESCRIPTIVOS		
Serie alemana de 1993-2003	Aumento riesgo IAM	NE
Seven Countries Study 1958-1988	Aumento tasa mortalidad cardiovascular	18: 1
CASO-CONTROL RETROSPECTIVOS		
UK Study of Fatal CHD	Aumento de muerte por EC (n136)	16: 1, 18: 1
UK Study os SCD	Sin efecto sobre muerte súbita (n66)	
EURAMIC (no España)	Incremento IAM no fatal (n671)	18: 1
Costa Rica Study	Incremento IAM no fatal (n482)	16: 1, 18: 2
Australia Study	Incremento IAM no fatal (n209)	18: 1
Cardiac Arrest Blood Study	Incremento muerte súbita (n179)	18: 2
COHORTES PROSPECTIVAS		
Cardiovascular Health Study	Incremento muerte por EC (n214)	18: 2
Nurses Health Study	Incremento muerte por IAM o EC (n166)	18: 1, 18: 2
METANÁLISIS DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS		
Nurses' Health Study 1766/78778	Riesgo de evento coronario 1.33 (1.07-1.66)	NE
Finish ATBC Study 1399/21930	Riesgo de evento coronario 1.14 (0.96-1.35)	NE
Zutphen Elderly Study 98/667	Riesgo de evento coronario 1.28 (1.01-1.62)	NE
Health Professionals Study 1702/38461	Riesgo de evento coronario 1.26 (0.99-1.61)	NE
	Riesgo evento coronario 1.23 (1.11-1.37)	NE
Total: 4965/139836.	Según sustitución por:	
	AGS	1.20 (95% CI = 1.07-1.34)
	AGM	1.27 (95% CI = 1.14-1.42)
	AGP	1.32 (95% CI = 1.17-1.49)

IAM (Infarto agudo de miocardio); EC (Enfermedad coronaria); NE (No especificado).
Adaptado de D Mozaffarian, A Aro and WC Willett . Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. European Journal of Clinical Nutrition (2009) 63, S5-S21.

Los resultados individuales para cada isómero de AGT son menos concluyentes. Destacan los isómeros 18: 1 y 18: 2 por ser los mejor estudiados. Los AGT de mayor longitud (C20-22) procedentes frecuentemente de grasa de pescado hidrogenada parecen presentar un perfil de cambios lipídicos bastante perjudicial por lo cual se les puede suponer efectos cardiovasculares adversos.

Respecto al origen de los ACG, aunque las fuentes naturales de rumiantes parecen no presentar demasiados problemas sobre el perfil cardiovascular, esta duda no puede despejarse de forma claramente concluyente y pueden requerir especial atención aquellos grupos poblacionales con ingestas muy elevadas y mantenidas en el tiempo.

>> EFECTOS SOBRE OBESIDAD Y TRASTORNOS DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO

Los posibles efectos de resistencia a la insulina de los AGT se han estudiado en modelos experimentales en humanos y animales a corto y medio plazo.

En los modelos animales a más largo plazo, se demuestran con mayor claridad estos posibles efectos hiperglucemiantes y de disminución de sensibilidad a la insulina a nivel muscular, y menos manifiestos a nivel del tejido adiposo. En este modelo animal realizado en monos, controlado, durante 6 años, con la ingesta de un 8% del total de energía en forma de AGM vs AGT con dieta isocalórica, se evidencia una mayor ganancia de peso y un incremento de adiposidad visceral (intra-abdominal) en el grupo de AGT. Los datos observacionales en humanos de algunas series también apuntan en esta dirección, aunque serían necesarios estudios mejor diseñados y con la intención de revertir los efectos a través de la intervención nutricional con reducción del consumo de AGT.

En algunos estudios prospectivos de amplias series poblacionales, como "The Nurses

Health Study"¹⁰ donde se ha monitorizado con detalle el desarrollo de diabetes y los hábitos dietéticos, se ha identificado un mayor riesgo de aparición de la misma en aquellos grupos pobla-

cionales con mayor ingesta de AGT. En poblaciones con consumos bajos de AGT estos efectos son menos evidentes.

Por tanto, no existen datos experimentales concluyentes sobre la influencia sobre la obesidad o diabetes, pero sí se conoce su efecto negativo sobre la sensibilidad a la insulina, sobre todo en individuos especialmente predispuestos, con trastornos metabólicos previos o factores ambientales negativos como inactividad física y sobrepeso.

>> OTROS EFECTOS CLÍNICOS DEL CONSUMO DE AGT

Pocos estudios han evaluado las relaciones entre el consumo de AG y la incidencia de neoplasias. En la serie de enfermeras¹¹ seguidas más de 20 años referida anteriormente, se evidencia un aumento del riesgo de neoplasia de mama en mujeres post-menopáusicas expuestas a ingestas elevadas de AGT durante los años previos a la desaparición del ciclo menstrual. Estos hallazgos no han podido ser corroborados para otras neoplasias u otras poblaciones estudiadas.

También referente a la mujer, existen datos que relacionan el consumo de AGT y la infertilidad¹². Un consumo de un 2% de energía en forma AGT, aumenta el riesgo de ciclos anovulatorios por encima del 70%, cuando se sustituyen por carbohidratos u otras fuentes de grasa insaturadas de aceites que no contengan AGT.

También se ha asociado con la aparición de abortos por mediación de la disregulación de los receptores nucleares PPAR-gamma, lo cual podría suponer una causa tratable de infertilidad. Las mujeres embarazadas que tenían una dieta elevada en AGT (hasta un 4,7% del total de calorías consumidas) veían aumentado el riesgo de abortos hasta en un 52%¹³.

Este efecto, al igual que el incremento del riesgo de litiasis biliar¹⁴ pueden estar vinculados a la aparición o empeoramiento de la insulinresistencia.

El efecto lesivo vascular a nivel cardiaco de los AGT no parece reflejarse tan claramente en otros lechos vasculares. No existen datos que evidencien un incremento de hipertensión arterial o enfermedad cerebrovascular, a pesar de los efec-

tos hemostáticos y endoteliales que se le atribuyen. Si se ha referido en algún trabajo observacional, un incremento del riesgo de aparición de demencia.

>> FUENTES DE AGT

La procedencia fundamental de los AGT de la ingesta, se deriva de productos elaborados con grasas parcialmente hidrogenadas, utilizadas con fines de conservación y estabilización. Inicialmente, las margarinas de uso industrial han sido consideradas la fuente principal de aporte en la dieta, pero este patrón se ha modificado con el paso de los años¹⁵. La información sobre la composición de ácidos grasos, más específicamente de AGT con sus diferentes isómeros, y más aún sobre la procedencia natural o artificial de los mismos, es muy limitada. Las limitaciones en la regulación legal y normas de etiquetado de los productos de consumo, es aquí un factor importante de esta falta de conocimiento sobre que alimentos pueden ser el origen fundamental de estos.

La margarina no tiene una composición uniforme, pero en general tiene un contenido mucho mayor de AGT que otras grasas naturales como manteca de cerdo, mantequilla, etc.¹⁶. Existen diferentes formas de margarinas con mayor o menor contenido graso, aditivos, etc.; pero la mayoría de las de consumo directo, especifican en su composición la ausencia o bajo contenido de AGT. Así el principal aporte a través de margarina, va a proceder de productos industriales elaborados con margarinas en alimentos concretos como las patatas prefritas congeladas o la bollería industrial.

Así, la búsqueda de las principales fuentes de AGT, se vuelve realmente compleja, ya que la presencia de grasa parcialmente hidrogenada rica en AGT es un dato que, frecuentemente, no se conoce en el punto final de destino al consumidor.

En cuanto a los alimentos españoles tenemos datos revisados de las diversas fuentes de AGT (tabla III)¹⁷ entre los cuales destacan los productos elaborados industrialmente y la llamada "Fast-food" que cada vez tienen mayor difusión entre la población española, en detrimento de los hábitos tradicionales, como la dieta mediterránea.

Cuando se analizan encuestas dietéticas, el contenido de AGT del alimento va a depender de la fuente de composición nutricional consultada, lo cual introduce una importante variabilidad como veremos posteriormente¹⁸.

El análisis químico de la composición de los alimentos es más complicado, por lo cual solo se reserva a determinados estudios experimentales. En los estudios observacionales, la información normalmente procede de los registros dietéticos.

La limitación sobre los datos obtenidos de las encuestas nutricionales, junto con la variabilidad en el contenido de AGT analizados, hace que sea muy difícil diferenciar en el rango de consumo medio de AGT y la mayoría de las comparaciones tengamos que hacerlas entre patrones de ingesta extremos (por ejemplo quintiles de ingesta mayor y menor en "The Nurses' Health Study").

>> CONSUMO DE AGS

El factor determinante de la cantidad total de AGT ingeridos es el resultante del contenido de los alimentos por 100 gramos, la porción habitual consumida, la frecuencia de consumo y el total de la energía ingerida para calcular el porcentaje del total de la energía que procede de los AGT, ya que este es el factor, junto al gramaje total que se utiliza para calcular el riesgo cardiovascular asociado.

Las recomendaciones de las sociedades internacionales coinciden en que el consumo diario de AGT no debe superar los 5 g. Según la Organización Mundial de la Salud, el consumo de AGT nunca debería superar el 1% de la energía total consumida (2.000 kcal = 2 gr.).

Existen diversos estudios sobre consumo de AGT en diferentes poblaciones analizadas¹⁹. La ingesta y disponibilidad de los AGT es muy variable en un mismo país con el paso de los años y entre países, por la gran variedad de alimentos y frecuencias de su consumo. Así, aunque existen estudios de consumo desde hace más de 20 años los datos obtenidos son poco comparables. Existe un consumo elevado en los EE.UU. y países del norte de Europa, frente a otras áreas como la mediterránea que parecen estar protegidas por un menor consumo de alimentos industrializa-

TABLA III. COMPOSICIÓN MEDIA DE ÁCIDOS GRASOS TRANS EN ALIMENTOS ESPAÑOLES

Tipos de alimentos	AG Trans	AG Trans*	
	g/100 g	g (Trans)	g (Porción)
GRASAS Y DERIVADOS DE ORIGEN ANIMAL			
Helados comerciales	0,19-19,9	12,06	120
Salchichas	0,30-6,4	0,84	25 (1 unid.)
Embutido (vacuno)	4,40	0,66	15 (1 loncha)
Quesitos enporciones	3,67	0,73	20 (1 unid.)
Petit suisse	3,39	1,86	55 (1 unid.)
Queso sandwich	1,61	0,32	20 (1 unid.)
Mantequilla	1,10-1,41	0,25	20 (1 porción)
Embutido (porcino)	0,20-0,87	0,08	15 (1 loncha)
PASTELERÍA/BOLLERÍA INDUSTRIAL			
Galletas variadas	0,12-38,70	5,8	45 (3 unid.)
Crackers	0,40-35	5,3	30 (5 unid.)
Bollería	0-33,30	13,32	80 (1 unid.)
Pan de milde	15,73	4,72	30 (1 unid.)
Chocolate y crema chocolate	0-15,7	1,96	25 (1 cucharada/1 ración)
Croissants	3,03-14,60	5,29	60 (1 unid.)
Pasta de hojaldre congelada	12,31	7,39	60 (1 ración)
Empanadillas congeladas/refrigeradas	12,31	4,92	40 (4 unid.)
Magdalenas	0,39-12	2,48	40 (1 unid.)
Pasteles chocolate	2,80-5,30	1,60	60 (porción pequeña)
Tipo maría	0,25	0,05	18 (3 unid.)
ALIMENTOS PRECOCINADOS			
Patatas fritas	0,28-42,80	32,30	150 (ración mediana)
Caldos preparados deshidratado	2,90-41,30	3,32	15 (250 ml sopa)
Patatas fritas (chips)	0,50-39,70	16,08	80 (1 bolsa mediana)
Croquetas comerciales	25,80	20,64	80 (4 unid.)
Pizza congelada	9,43	19,80	210 (1/2 unid. mediana)
SALSAS INDUSTRIALES			
Salsa Mayonesa y otras	0,34-18,69	1,90	20 (1 cucharada)
Tomate frito	15,27	2,29	15 (1 cucharada)

*(Valor medio de la composición según el rango de la tabla).
 NOTA: Las referencias a las margarinas se detallan en el texto con mayor precisión.

dos²⁰. La mayor cantidad de consumo de AGT la presentaba EE.UU. con 11-28 g/persona/día. El consumo de los AGT en Europa era diferente según el país estudiado. Por ejemplo, en Italia estaba entre 2,0-3,5 g/persona/día, Inglaterra 7-17 g/persona/día, o Dinamarca con un 6-17

g/persona/día. Canadá con 8-12,8 g/persona/día, estaba en una posición mas próxima al norte de Europa.

En Europa debido al alto consumo directo de margarina y alimentos que la contienen, la

ingesta de ácidos grasos *trans* relacionada con este alimento puede llegar a ser muy elevada. Sin embargo, en España el consumo directo de margarina es de 2g/persona/día que, aunque es muy pequeño, se añade a algunos alimentos que la contienen (galletas, tartas, etc.) cuyo consumo va en aumento. Se han descrito la formación de AGT en aceites de fritura calentados a altas temperaturas, sobre todo en el ámbito de la restauración colectiva.

En el Estudio TRANSFAIR²¹ la ingesta de AGT en los países mediterráneos era menor que en el resto de los países europeos participantes (España: 2.1 g/día *vs* Noruega: 4.0 g/día). La contribución a la energía total era también muy baja: 0.5% *vs* 1.5%, respectivamente. En el mediterráneo los AGT naturales no estaban asociados con un perfil lipídico desfavorable. Mas del 25% del total procedían de origen natural: quesos (Grecia e Italia) y de carnes y derivados (España y Portugal). En el resto de Europa predominan los AGT obtenidos por hidrogenación. Del total de AGT ingeridos, un 35% procedía de aceites y grasas hidrogenadas, un 17% de galletas y pasteles y un 15% aproximadamente para patatas chips, tartas y otros alimentos con grasa parcialmente hidrogenada.

En este punto es necesario recordar que el consumo de AGT naturales, sobre todo de leche y derivados (2gr/d) no parece generar problemas de salud. Los isómeros del ácido linoleico conjugado (CLA *cis*9*trans*11-C18: 2 y *trans*10*cis*12-C18: 2), podrían incluso tener un cierto beneficio en algunos aspectos (sobrepeso-obesidad, cáncer), pero los estudios son poco concluyentes.

Recientemente se han publicado datos observacionales del EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition), que hacen referencia al consumo de diferentes ácidos grasos y su relación con los niveles plasmáticos en los fosfolípidos séricos, mostrando una buena correlación entre ambos parámetros y señalando un claro gradiente norte-sur de mayor consumo de AGT y también la fuerte asociación con la ingesta de determinados alimentos como la margarina, tanto por medición directa en los fosfolípidos, como por encuesta dietética²².

Un aspecto de interés práctico, puede ser analizar determinados patrones de consumo de alimentos que se asocian a la "comida rápida" (Fast

food). En muchos de estos alimentos, como hamburguesas, patatas fritas y salchichas, los porcentajes de grasa oscilan alrededor del 35 ± 10%. Esta grasa está compuesta fundamentalmente por AGS (28 a 52% del total de grasa) y AGM (46-48%), mientras que la proporción de los AGP es más variable. En muchos casos se han detectado porcentajes elevados de AGT (hasta el 13%)²³.

Estos alimentos pueden constituir una fuente de ingreso energético frecuente en determinados grupos poblacionales como son los jóvenes, o aunque su ingesta sea menos frecuente, puede ser muy relevante en pacientes con elevado perfil de riesgo cardiovascular, como diabéticos o coronarios.

En adolescentes la adquisición de hábitos alimentarios peculiares es frecuente, como suprimir comidas (generalmente el desayuno en un 30%), comer fuera de casa realizando comidas rápidas (Comedor universitario, cafeterías, restaurantes o a partir de máquinas expendedoras), tomar "picoteos" frecuentes (galletas, dulces, helados, frutos secos, chocolates, etc.), y seleccionar alimentos con elevada energía procedente de los lípidos (36-50%); todas estas peculiaridades los hace mucho más proclives a ingerir grasas *trans* en cantidades importantes y de forma habitual.

Se puede establecer lo que sería un "menú alto en grasa *trans*" con algunos alimentos con alto contenido en AGT. Es frecuente que algunos de estos alimentos se consideren como más "ligeros" que otros más tradicionales y se sustituyan con la intención de reducir el contenido calórico de la dieta o la grasa de la misma. Y es precisamente este error, el que conduce a menús con una cantidad de AGT entre 15 y 20 gramos al día con un aspecto de "dieta saludable baja en calorías" (fig. 3).

La cantidad total de AGT en una comida en concreto, puede ser muy diferente en distintos países. En un trabajo internacional realizado entre 2005 y 2008²⁴, que recogía la composición en *trans* de unos alimentos concretos (nugget de pollo con patatas fritas, galletas-pasteles, palomitas de microondas), en porciones de consumo habitual, se evidencian amplias diferencias en las cantidades de AGT contenidos en los menús. Así podemos pasar de más de 40 g de AGT en EEUU, Polonia o La Republica Checa a menos de 5 g en Suiza, Finlandia, Dinamarca. En este

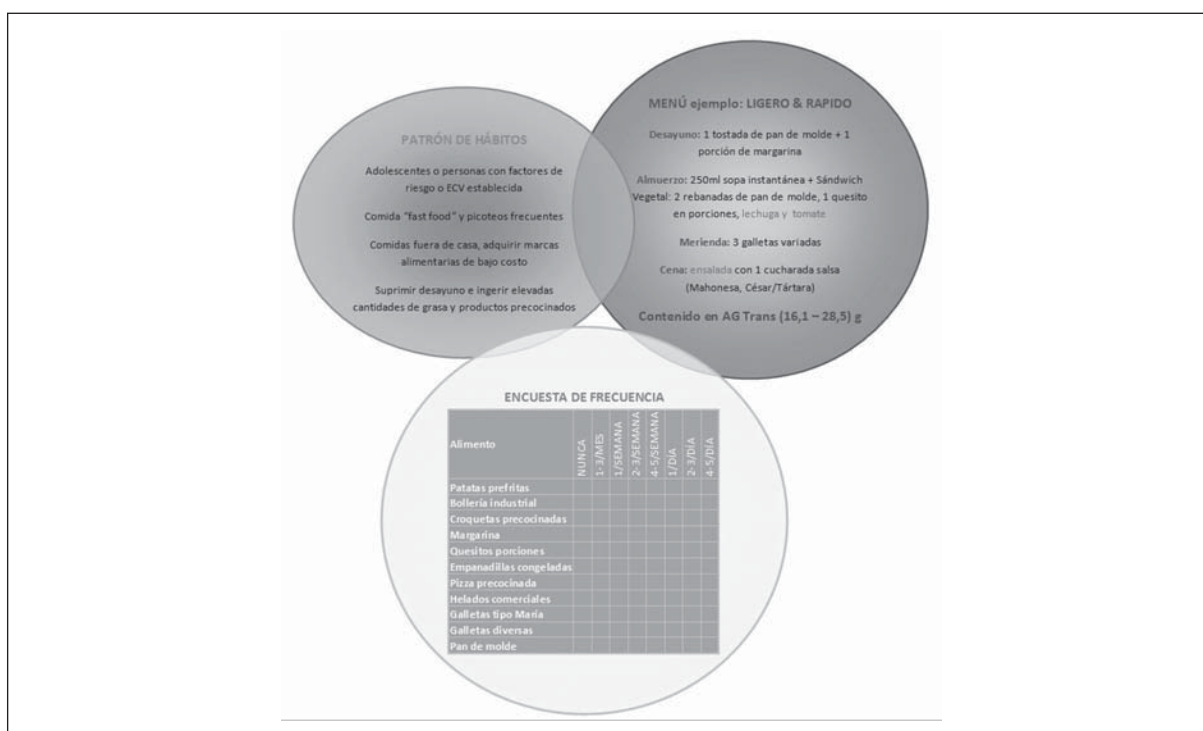


Figura 3. Patrón de ingesta y hábitos indicativos de un elevado consumo de ácidos grasos trans.

último país, hay que destacar que los mismos alimentos, en 2001, antes del establecimiento de medidas correctoras, podían contener unos 30 g de AGT.

Los datos de consumo que manejamos en la actualidad, fruto de estudios de años previos, probablemente no sean completamente válidos. La tendencia de consumo en EE.UU. y el norte de Europa ha disminuido de forma muy importante en los últimos años, fruto de cambios legislativos, mejor etiquetado que facilita la concienciación de los riesgos potenciales a nivel poblacional y cambios en la industria con reducción de AGT y búsqueda de otras grasas estables para sustituir las grasas *trans*.

>> MÉTODOS DE VALORACIÓN Y ANÁLISIS DEL CONTENIDO DE AGT DE LA DIETA

Aunque tengamos datos de consumo medio de las distintas poblaciones más o menos representativas de nuestra área, para poder conocer el riesgo de cada paciente que valoramos, necesitamos conocer cual es su consumo a nivel individual. La detección de pacientes con elevado consumo de AGT nos permite dirigir las estrategias

nutricionales individualizadas para ellos, con el objetivo de modificar su patrón de ingesta y reducir el consumo de *trans*. Por ejemplo, en pacientes con eventos cardiovasculares incluidos en programa de rehabilitación cardiaca con dieta y ejercicio. La detección de los pacientes con elevado consumo AGT nos permite enfocar la educación nutricional hacia la reducción del consumo AGT.

El contenido de AGT de los alimentos puede medirse directamente sobre las fuentes alimentarias con diferentes métodos. Entre los más utilizados destacan diversas variantes de cromatografía de gases, recomendadas como método oficial en la mayoría de regulaciones legales, ligada o no a espectrometría de masas y la espectroscopia de infrarrojos. Cada método tiene un perfil diferente de precisión y posibles interferencias.

La ingesta alimentaria es "variable" por definición. La naturaleza de esta variabilidad hace que, cuando la estimamos con los instrumentos de encuesta, debemos elegir el método mas adecuado en función de los datos que necesitamos valorar¹⁹. En el caso del consumo de AGT, el concepto de ingesta actual o habitual puede llegar a ser muy diferente. El consumo actual, se estima

de forma más sencilla y precisa con registros detallados de todos los alimentos que ingiere el individuo durante un corto periodo. Pero esto, no informa sobre su consumo habitual, ya que este depende de la variabilidad entre días o periodos estacionales o entre diferentes situaciones que acontecen al individuo. Por otro lado, los instrumentos de medida, encuestas, encuestadores, tablas de análisis nutricional, programas informáticos, etc. pueden inducir sesgos en estas medidas.

A nivel poblacional, para estimar el consumo de estos, es necesario recurrir a herramientas de encuestas dietéticas y tablas de composición de alimentos que tengan recogida información de análisis de AGT. El conocimiento de la ingesta de los pacientes, a través de encuestas dietéticas, puede utilizarse para estimar la energía, macro y micro nutrientes. Los AGT no representan un porcentaje elevado de la energía ingerida, generalmente están por debajo del 10% , pero como cambios porcentuales pequeños implican importantes repercusiones clínicas, de su estimación precisa va a depender el obtener unos resultados fiables. Las tablas de composición de alimentos convencionales, no siempre contienen una información precisa y actualizada sobre el contenido de AGT. Por otro lado existen recursos “online” donde podemos consultar el contenido de AGT y la composición nutricional completa de los alimentos que vayamos a analizar. Muchos de estos recursos pueden encontrarse agrupados en el portal de salud *foroactua.com* con información sobre tablas de composición americanas y españolas .

Podemos disponer de una selección de 214 alimentos analizados por USDA (United States Department Of Agriculture) que son fuente de AGT en un formato de base de datos.

Y también consultar desde una base de datos online, Kellogs , donde podemos buscar alimentos concretos o introducir la ingesta registrada de varios días.

Es necesario evaluar la ingesta habitual de AGT, puesto que es la información del consumo durante un periodo de años la que nos capacita para evaluar las repercusiones clínicas de los mismos. Esta debe basarse en registros dietéticos y encuestas de frecuencia de consumo fiables. Muchos estudios observacionales han recogido

la información a través de encuestas de frecuencias, extrayendo de estas los datos sobre consumo de los alimentos que aportan AGT.

El cuestionario de frecuencia se estructura en tres partes bien diferenciadas: una lista de alimentos, una sección en donde se sistematizan las frecuencias de consumo en unidades de tiempo, y una ración/porción estándar (o raciones alternativas) de referencia para cada alimento. La lista de alimentos que aportan grasa *trans* debe ser clara y concisa, estructurada en grupos, que incluyan alimentos de producción industrial con aporte grasa importante. Estos deben seleccionarse de los datos de consumo por registro de nuestra población diana.

Existe múltiples escalas para la recogida de la frecuencia propiamente dicha, de carácter cualitativo

(Nunca/Raramente/Ocasionalmente/Habitualmente/Casi siempre/Siempre) o de respuestas múltiples y cerradas (Nunca o < 1 vez/mes 1 vez/mes... a > 6 veces/día). Para estimar la ración habitual de consumo de cada persona tendríamos que intentar hacer una aproximación cuantitativa mediante medidas caseras, o modelos de alimentos tridimensionales o fotográficos, que aumentan la precisión.

Estimar la cantidad de consumo es muy importante porque es muy variable a nivel individual, es decir un paciente puede tomar 2 galletas o casi un envase completo , y por otro lado , las porciones de los productos industrializados también sabemos que han ido modificándose con el tiempo. Así una ración de patatas fritas en un restaurante hace 20 años tenía sobre unos 70 g (210 kcal y 0 AGT) y en la actualidad esta sobre 200 g (610 kcal y 5 g de AGT) .

En cuanto a encuestas de frecuencias los recursos web interactivos son mucho mas limitados, por las dificultades de diseño y aplicación en red que presentan. Ribefood²⁵ diseñada por el Laboratorio de Toxicología y Salud Medioambiental (Universitat Rovira i Virgili) permite seleccionar de manera visual la frecuencia de consumo semanal y tamaños de porción ingerida de un listado de 52 alimentos agrupados en 8 grupos. También informa de los posibles riesgos para la salud de determinados contaminantes ambientales, pero no aporta información relacionada con el contenido en grasa *trans*.

Cuando nos planteamos aplicar alguna de estas herramientas en nuestra práctica clínica habitual para la identificación de los pacientes con elevado consumo de grasas *trans* nos encontramos importantes limitaciones. En los estudios poblacionales se pasan encuestas de frecuencia extensas que registran el consumo de los principales grupos de alimentos. Así en el estudio europeo (TANSFAIR), se utilizó un cuestionario general de cientos de campos, con una aplicabilidad muy limitada en nuestra práctica habitual. Uno de los retos pendientes, es el desarrollar encuestas sencillas para la estimación de las fuentes mayoritarias de AGT, adaptables a la clínica asistencial (fig. 3).

La mejor aproximación a la ingesta dietética real del paciente, frecuentemente procede de la combinación de métodos de encuesta (registros más encuestas de frecuencias), junto con la medición de biomarcadores (plasma o adipocitos)²⁶. Una forma indirecta de evaluar la ingesta de AGT, es la medición de los niveles de dichos ácidos grasos como biomarcadores, que reflejan de forma indirecta la ingesta, metabolismo, depósitos y eliminación de los mismos. Estos métodos son útiles en estudios poblacionales, pero aun no tienen aplicabilidad clínica individual sobre nuestros pacientes.

>> PLANTEAMIENTOS COLECTIVOS E INFORMACIÓN NUTRICIONAL

Uno de los aspectos fundamentales en la intervención sobre la población, es la planificación de una información adecuada del problema, dirigida a los consumidores potenciales de AGT, para prevenir o reducir su consumo. Así, el sistema de etiquetado nutricional es la principal herramienta de que disponemos, ya que en el se exponen las principales características nutricionales del alimento. En la selección de alimentos similares o equivalentes, puede haber importantes diferencias en composición de grasa, colesterol o en AGT. La principal limitación de es que la regulación legal no es universal. Este dato es obligatorio para EE.UU., Canadá y algunos países del Norte de Europa, pero no así en España, donde este dato del contenido de AGT no es obligatorio y a veces se oculta debajo de informaciones ambiguas como "grasas vegetales parcialmente modificadas o hidrogenadas".

La FDA considera los alimentos libre de *trans* si contienen menos de 0,5 gr. por porción de consumo habitual. También por otro lado, si el alimento contiene mas de 4 g de grasa saturada y AGT, no puede dirigirse a la población como saludable.

En el caso de consumir alimentos en establecimientos públicos, normalmente no se dispone de esta información. En California (EE.UU.) se han regulado estos aspectos, y en los próximos años, se prohibirá de forma progresiva utilizar alimentos que contengan AGT artificiales. Esta regulación se iniciará a principios del 2010 con la eliminación de *trans* de margarinas y grasas para untar o freír y posteriormente se eliminarán de las fuentes de elaboración de recetas como pasteles, tartas, precocinados., etc.

Las fuentes oficiales de información son múltiples. Las del Ministerio de Agricultura Americano (USDA) son las mas destacadas por la información dirigidas al los pacientes que les facilita la comprensión del problema.

Otro aspecto de importancia , es sensibilizar del problema al personal sanitario que atiende a los pacientes con mayor riesgo, por ejemplo cardiovascular²⁷. Es necesario que los médicos menos cercanos a la nutrición clínica como cardiólogos, internistas o médicos de atención primaria entiendan y asimilen en su práctica asistencial los principales conceptos sobre el tema.

Resulta interesante la experiencia recientemente publicada, sobre un plan estructurado de eliminación de grasas *trans* de todo un área universitaria dependiente de un hospital estadounidense²⁸ con diferentes fases de notificación, educación y evaluación posterior de los cambios obtenidos.

Las agencias internacionales de seguridad alimentaria y tecnología de los alimentos publican actualizaciones bien sistematizadas y con diversas fuentes de información sobre el tema²⁹.

>> RECOMENDACIONES NUTRICIONALES Y ALTERNATIVAS AL CONSUMO DE ALIMENTOS RICOS EN AGT

Existen recomendaciones desde sociedades científicas que especifican los cambios de hábitos necesarios y las alternativas posibles³⁰.

TABLA IV. PRINCIPALES ENLACES EN AG TRANS

- Regulación legal en Canadá http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/index_e.htm
- Foroactua www.foroactua.com
- tablas de composición americanas http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/
- tablas de composición españolas http://www.kelloggs.es/nutricion/index.php
- USDA base de datos http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=9447
- Kellogs http://www.kelloggs.es/nutricion/calcula_dietas/tumenu.php
- Tamaño de porción http://hp2010.nhlbihin.net/portion/
- Fuentes oficiales de información http://www.cfsan.fda.gov/~dms/stransfa.htm http://www.choice.com.au/ http://www.umm.edu/features/transfats.htm http://en.wikipedia.org/wiki/Trans_fat http://www.iseo.org/trans_fats.htm

Las recomendaciones deben ir dirigidas a reducir el riesgo vascular junto con el colesterol o los AGS. La disminución del consumo de alimentos ricos en *trans*, debe guiarse de forma individual en cada paciente, según su patrón de ingesta.

Debemos establecer, dentro de los patrones de dieta saludable, las limitaciones de consumo de AGT. Así, en un esquema general para la población sana, podríamos centrarnos en un aporte de energía suficiente para mantener un peso adecuado, unos AGS <7% kcal. totales, AGP <3-7% kcal. totales, AGM >13% kcal. totales, Ácidos grasos esenciales 2-6% kcal. totales, Colesterol < 100 mg / 1000 kcal., Ácidos grasos n-3 0,2-2 g/día y *AGT de origen artificial* <2 g/día.

En las recomendaciones nutricionales, si limitamos el consumo de algunos alimentos, siempre debemos dar otras alternativas nutricionalmente equivalentes, para facilitar la adherencia a las recomendaciones y evitar la aparición de algún

cuadro vitamínico o mineral carencial por empobrecimiento de la dieta.

Las alternativas pasan por reducir el consumo de los alimentos producidos con grasas parcialmente hidrogenadas. Pero también se pueden buscar alternativas en otras fuentes lipídicas, como aceites vegetales modificados genéticamente enriquecido en monoinsaturados (girasol alto-oleico), modificación del proceso de hidrogenización (bajas temperaturas), etc.³¹

Desde el punto de vista práctico, las recomendaciones nutricionales en nuestra área mediterránea se deben dirigir a reducir el uso de grasas saturadas (manteca y mantequilla) o margarina que contengan potencialmente AGT y sustituirla por aceite de oliva. Limitar “snack”, pasteles-bollería y “comida rápida”. Aumentar el consumo de verduras y cereales, y el de legumbres y pescados al menos dos veces en semana.

Las alternativas al consumo de grasa *trans* deben ser saludables (—Grasas saludables—), aceptadas por el consumidor (—Necesidad de reformular recetas —), útiles y rentables industrialmente (—Nuevas semillas con composición diferentes de ácidos grasos, cambios en los métodos de hidrogenización, etc.—)³². Esto ha dado lugar a deferentes productos comerciales como por ejemplo Novalipid® (*ADM Company*) que es una grasa sólida procedente de la inter-esterificación de aceite de semilla de soja, que cubre todos los aspectos funcionales de las grasas *trans*. Por lo que puede sustituirlos en la elaboración de productos a nivel industrial.

>> CONCLUSIONES

Finalmente hay que destacar la necesidad de buscar una aplicación clínica, para poder hacer efectivo a nivel individual en nuestros pacientes, estas recomendaciones.

También es necesario seleccionar los pacientes con mayor riesgo de elevado consumo *trans*, mediante valoraciones sencillas de la ingesta con registros o encuestas de frecuencias, para poder intervenir directamente sobre ellos, con recomendaciones nutricionales concretas de cambios en su dieta, mediante un programa de rehabilitación nutricional que reduzca su riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. D. Mozaffarian et al. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-13.
2. S.G. Fernández-Michel et al. Ácidos grasos Trans: consumo en implicaciones en la salud en niños. *Cienc Tecnol Aliment* 2008; 6(1): 71-80.
3. M. U. Jakobsen¹, et al. Intake of ruminant Trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *J Epidemiol* 2008; 37(1): 173-182.
4. S. Stender, A. Astrup and J. Dyerberg. Ruminant and industrially produced Trans fatty acids: health aspects. *Food Nutr Res* 2008; 52. doi: 10.3402/fnr.v52i0.1651.
5. F. J. Martínez Martín y P. P. Velasco. Cañones o margarina: la grasa trans y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2007; 19(1): 39-48.
6. D Mozaffarian. A Aro and WC Willett . Health effects of trans -fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009 May; 63 Suppl 2: S5-21. Review.
7. D Mozaffarian and R Clarke, Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009 May; 63 Suppl 2: S22-33.
8. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Manson JE, Stampfer MJ et al. A prospective study of trans fatty acids in erythrocytes and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007 Apr 10; 115(14): 1858-65.
9. Kavanagh K, Jones KL, Sawyer J, Kelley K, Carr JJ, Wagner JD et al. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Jul; 15(7): 1675-84.
10. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001 Jun; 73(6): 1019-26.
11. Kim SH, Chunawala L, Linde R, Reaven GM. Comparison of the 1997 and 2003 American diabetes association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jul 18; 48(2): 293-7.
12. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr* 2007 Jan; 85(1): 231-7.
13. J. A. Morrison, C. J. Glueck, P. Wang. Dietary trans fatty acid intake is associated with increased fetal loss. *Fertil Steril* 2008 Aug; 90(2): 385-90..
14. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term intake of trans-fatty acids and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2005 May 9; 165(9): 1011-5.
15. L. Enríquez et al. Ácidos grasos trans y nutrición. *Endocrinol Nutr* 2003; 50(8): 317-23.
16. F. J. Martínez Martín y P. P. Velasco. Cañones o margarina: la grasa trans y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2007; 19(1): 39-48.
17. V. Griguol, M. León-Camacho, e I.M. Vicario. Revisión de los niveles de ácidos grasos trans encontrados en distintos tipos de alimentos. *Grasas y aceites* 2007; 58 (1).87-98.
18. S M. Innis, T. J. Green and T. K. Halsey. Variability in the Trans Fatty Acid Content of Foods within a Food Category: Implications for Estimation of Dietary Trans Fatty Acid Intakes. *J Am Coll Nutr* 1999 Jun; 18(3): 255-60.
19. M. C. Craig-Schmidt. World-wide consumption of trans fatty acids. *Atheroscler Suppl* 2006 May; 7(2): 1-4.
20. Enig MG, Atal S, Keeney M and Sampugna J. Isomeric trans fatty acids in the US diet. *J Am Coll Nutr* 1990; 9: 471-486.
21. Van de Vijver , et al. Association between trans fatty acid intake and cardiovascular risk factors in Europe: the TRANS-FAIR study. *Eur J Clin Nutr* 2000 Feb; 54(2): 126-35.
22. M Saadatian-Elahi , et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition1. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 331-46.
23. E. Barrado et al . Composición grasa de diversos alimentos servidos en establecimientos de "comida rápida". *Nutr Hosp* 2008; 23(2): 148-158.
24. Stender S, Dyerberg J, Bysted A, Leth T, Astrup A. A Trans world journey. *Atheroscler Suppl* 2006; 7(2): 47-52.
25. R Martí-Cid, A Bocio, JM Llobet, JL Domingo .Balancing health benefits and chemical risks associated to dietary habits: RIBEFood, a new Internet resource. *Toxicology* 2008; 244: 242-248.
26. E. K. Kabagambe et al. Application of the Method of Triads to Evaluate the Performance of Food Frequency Questionnaires and Biomarkers as Indicators of Long-term Dietary Intake. *Am J Epidemiol* 2001 Dec 15; 154(12): 1126-35.

27. C. Scherr and J. Pinto Ribeiro. What the Cardiologist Should Know About Trans Fats. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(1): e4-e6.
28. Taking Trans Fat Off the Menu: What You Can Learn from Trans-Fat Bans at Sheikh Khalifa Medical City and the Cleveland Clinic. *J Am Diet Assoc* 2009 Jul; 109(7): 1148-9, 1951.
29. Trans Fatty Acids (TFA). The Institute of Food Science & Technology, March 2007. www.ifst.org/document.aspx?id=136.
30. ASC/AIN Task Force on Trans Fatty Acids. Position paper on trans fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1996 May; 63(5): 663-70.
31. TRANS FATTY ACIDS). IUFoST Scientific Information Bulletin May 2006.
32. R. H. Eckel et al. Understanding the Complexity of Trans Fatty Acid Reduction in the American Diet American Heart Association Trans Fat Conference 2006: Report of the Trans Fat Conference Planning Group. *Circulation* 2007; 115: 2231-2246.

[r e v i s i ó n]

Prebióticos tipo inulina: efectos sobre diferentes patologías

D. A. de Luis Román, R. Aller de la Fuente, O. Izaola Jauregui, B. de la Fuente

Instituto de Endocrinología y Nutrición Fac de Medicina. Valladolid. Unidad de Apoyo a la Investigación.
Hospital U. Río Hortega. Valladolid.

Palabras clave

inulina, patologías, prebióticos

>> RESUMEN

La inulina podemos incluirla dentro de los prebióticos, compuesto nutricionales, con la capacidad de promover el crecimiento de la flora bacteriana intestinal, que incluyen los fructooligosacáridos (FOS), oligofruktosa e inulina. Los estudios que han evaluado los efectos de los prebióticos tipo inulina en factores de riesgo cardiovascular, muestran que sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, tanto en pacientes normoglucémicos como en pacientes diabéticos, no existe una evidencia que demuestre un efecto beneficioso. Con respecto al metabolismo de los lípidos, en los pacientes normolipémicos no existen unos claros efectos beneficiosos. En los pacientes con hiperlipemia, existe un trabajo donde se ha demostrado el efecto beneficioso de la inulina, no así de los FOS u oligofruktosa, por ello podemos sugerir que la inulina puede tener un efecto positivo sobre los lípidos en pacientes hiperlipémicos. En la patología del tubo digestivo, podemos concluir que en los niños pero no en los adultos, la administración de prebióticos puede tener ciertos efectos beneficiosos. Con respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal, 3 ensayos han demostrado ciertos efectos beneficiosos, sin embargo la intervención ha sido de corta duración y no se ha evaluado el efecto sobre la recidiva de la enfermedad. Los trabajos sobre intestino irritable no son concluyentes. Por último el efecto sobre la absorción de minerales y la masa ósea, permite concluir que estos prebióticos tienen un efecto positivo sobre la absorción de calcio, cobre y magnesio, sin presentar ningún efecto sobre el hierro, selenio y zinc. Con respecto a la absorción de calcio, los efectos parecen ser mayores en poblaciones como las mujeres postmenopáusicas y los adolescentes, siendo el prebiótico que más evidencia presenta la inulina HP enriquecida con oligofruktosa. Sin duda son necesarios más ensayos clínicos con mayores tamaños muestrales y durante periodos más prolongados.

Nutr Clin Med 2009; III (3): 122-132

Key words

inulin, pathologies, prebiotics

>> ABSTRACT

Inulin may be included as a prebiotic, a group of nutritional compounds that are able to promote the growth of intestinal bacteria, and among which fructooligosaccharides (FOS), oligofruktose and inulin are included. The studies that have evaluated the effects of prebiotics, such as inulin, on cardiovascular risk factors show that there is no evidence supporting a beneficial effect on carbohydrate metabolism, either in normoglycaemic patients or diabetic patients. As for lipid metabolism, there are no clear beneficial effects in normolipidemic patients. In patients with hyperlipidaemia, there is one work showing a beneficial effect of inulin, but no with FOS or oligofruktose; therefore, we may suggest that inulin may have a positive effect on lipids in hypelipidaemic patients. With regards to pathology of the gastrointestinal tract, we may conclude that the administration of prebiotics may have some beneficial effects in children but not in adults. Talking about inflammatory bowel disease, 3 clinical trials have demonstrated some beneficial effects on recurrence

of the disease. The works on irritable bowel disease are not conclusive. Finally, the effect on mineral absorption and bone mass allow concluding that these prebiotics have a positive effect on calcium, copper, and magnesium absorption, without any effect on iron, selenium, and zinc absorption. With regards to calcium absorption, the effects seem to be greater in populations such as postmenopausal women and adolescents, inulin HP enriched with oligofructose being the prebiotic with the strongest evidence. Certainly, more clinical trials with greater sample sizes and for longer periods are needed.

Nutr Clin Med 2009; III (3): 122-132

Correspondencia

D. A. de Luis. Director IEN. Los perales, 16. 47130 Simancas. Valladolid. E-mail: dadluis@yahoo.es. www.ienva.org

>>INTRODUCCIÓN

La inulina podemos incluirla dentro de los prebióticos, compuesto nutricionales, con la capacidad de promover el crecimiento de la flora bacteriana intestinal. Existe una definición clásica de prebióticos propuesta por Roberfroid¹ "compuesto fermentable que produce unos cambios específicos, tanto en la composición como en la actividad de la microflora intestinal, produciendo beneficios en la salud". Dentro de las fibras dietéticas, sobre todo las denominadas fibras solubles, existe actividad prebiótica, sin embargo este autor solo considera dentro de los prebióticos, la familia de la inulina y los galactooligosacáridos (GOS).

En la actualidad el interés se centra en la familia de los prebióticos tipo inulina, que incluyen los fructooligosacáridos (FOS), oligofructosa e inulina. Esta familia de prebióticos son poli- o oligosacáridos de moléculas de fructosa. Su interés en la actualidad se debe fundamentalmente porque son los prebióticos más extendidos comercialmente y los que presentan un mayor número de estudios que han evaluado sus acciones sobre la salud.

Uno de los primero problemas que nos encontramos al evaluar estudios relacionados con los prebióticos tipo inulina es la nomenclatura. A modo de resumen, incluimos en la tabla I los diferentes términos utilizados en la literatura para referirse a estos prebióticos.

TABLA I. NOMENCLATURA

<p>Inulina: Extracto de inulina- fructano soluble sin un procesamiento posterior.</p> <p>Inulina HP: Mezclas de inulina-fructanos de cadena larga y alto peso molecular (fructanos con un grado de polimerización menor de 10)</p> <p>Oligofructosa: Mezclas de inulina-fructanos con un grado máximo de polimerización (cadena mas larga de una muestra) de menos de 10, producidos por hidrólisis de inulina con una separación física posterior para retirar todas las cadenas mayores de 10 unidades.</p> <p>FOS: Mezclas de inulina-fructanos de cadena corta sintetizadas a partir de la sacarosa</p> <p>GOS: Prebióticos a base de galactosa</p> <p>Inulina enriquecida en FOS: Se utilizan para nombrar a las mezclas que enriquecen inulina con FOS</p> <p>Inulina HP enriquecida en FOS: Se utilizan para nombrar a las mezclas que enriquecen inulina HP con FOS</p> <p>Inulina enriquecida en Oligofructosa: Se utilizan para nombrar a las mezclas que enriquecen inulina con oligofructosa</p> <p>Inulina HP enriquecida en Oligofructosa: Se utilizan para nombrar a las mezclas que enriquecen inulina HP con oligofructosa.</p>

>>UTILIDAD DE LOS PREBIOTICOS TIPO INULINA EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Los estudios realizados en este área de trabajo evalúan el efecto de los prebióticos tipo inulina en la dieta de pacientes, tanto diabéticos como no diabéticos, analizando fundamentalmente los niveles séricos de glucosa e insulina.

Un trabajo realizado durante 84 días en 12 voluntarios sanos, con 4 fases de dieta; paso 1) 15 g/día de inulina, paso 2) 15 g/día de FOS, paso 3) 15 g/día de GOS y paso 4) fase de lavado sin prebióticos, no mostró ninguna modificación significativa en los niveles de glucemia o insulina tras realizar test de tolerancia oral a la glucosa².

En otro diseño abierto³ se evaluó en efecto de añadir 10 g al día de FOS durante 3 meses, se evaluaron 74 sujetos, no detectándose ninguna modificación significativa en los niveles de glucemia ni de insulina. En otro estudio frente a placebo, en este caso realizado con 16 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica⁴, no se detectó ningún efecto sobre los niveles de glucosa e insulina tras añadir 16 gramos de oligofructosa. Merece la pena comentar que en este estudio se realizó una evaluación específica de las transaminasas, mostrándose una disminución significativa de los niveles de GOT, sin modificarse los niveles de GPT., tampoco se detectaron cambios significativos en el volumen del hígado medido por ecografía.

Dentro de los ensayos clínicos randomizados, debemos revisar el trabajo de Letexier et al⁵. En este diseño doble ciego controlado con placebo se evaluaron un total de 8 sujetos sanos, administrando 10 g al día de inulina HP, repartida en dos dosis (desayuno y cena), no detectándose ninguna diferencia significativa en los niveles de glucemia o de insulina. Giacco et al.⁶ han realizado otro ensayo clínico randomizado frente a placebo, en este caso como novedad frente a los diseños anteriores, en 30 pacientes con hiperlipemia. Los pacientes fueron randomizados en una rama con 10,6 g al día de FOS frente a una rama con placebo (15 g maltodextrina) durante dos meses, en este trabajo se detectó una disminución significativa de los niveles de insulina posprandial en la rama de intervención⁶. En otro ensayo clínico randomizado, en este caso 2 con diseño cruzado⁷, se administró a 12 sujetos sanos

no diabéticos, 20 g al día de FOS frente a placebo durante 2 semanas, separados por un periodo de lavado de otras dos semanas. En este trabajo no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de insulina, pero si en la producción hepática de glucosa.

Este mismo grupo, realizó otro diseño en este caso con 12 diabéticos (10 pacientes tratados con hipoglucemiantes orales y dos pacientes tratados con dieta), la dosis de FOS y el diseño fue similar al anterior (20 g al día de FOS y ensayo clínico cruzado), la única diferencia en el diseño fue que la administración del prebiótico y del placebo fueron en forma de polvo administrado como edulcorante de las bebidas y en el primer trabajo en forma de galletas. En este caso no se detectaron diferencias en los niveles de glucosa, insulina, fructosamina, HbA1c, ni siquiera en la producción hepática de glucosa⁸. Otro trabajo también realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (n=20)⁹, la mayoría de pacientes estaban tratados con hipoglucemiantes orales. El diseño también fue de ensayo clínico randomizado y cruzado, comparando 15 g al día de oligofructosa frente a placebo durante 20 días. No se obtuvo ninguna diferencia significativa en ambos grupos.

Por último Yamashita et al¹⁰, en un trabajo no controlado con diabéticos tipo 2 demostraron tras 14 días de administración de 8 g al día de FOS una disminución del 8% en los niveles de glucemia en ayunas.

Por tanto, los estudios que evalúan el efecto de los prebióticos tipo inulina en el control de glucemia, son muy heterogéneos, mostrando resultados dispares en función del tipo de prebiótico, diseño, duración del trabajo y variable analizada.

>>HIPERLIPEMIA Y OBESIDAD

Otro aspecto importante analizado es el efecto sobre el perfil lipídico de estos prebióticos. Como en el caso del metabolismo de los hidratos de carbono, nos encontramos estudios con diseños heterogéneos y con poblaciones estudiadas, también muy variables.

Uno de los primeros trabajos fue realizado con 12 varones sanos. No encontrándose ningún efecto

sobre el perfil lipídico al añadir a la dieta 20 g al día de FOS⁷. Del mismo modo en un estudio realizado en 12 voluntarios sanos en varias etapas de intervención; paso 1) 15 g/día de inulina, paso 2) 15 g/día de FOS, paso 3) 15 g/día de GOS y paso 4) fase de lavado, sin prebióticos, no se encontraron efectos sobre los niveles de colesterol total, LDL colesterol, apolipoproteína A-1 y B, triglicéridos, HDL colesterol, ni en sus fracciones (HDL-2 y HDL-3)².

En otro estudio con mayor número de pacientes normolipémicos (n=64), la administración de 14 g al día de inulina, no mostró ningún efecto significativo sobre el perfil lipídico, en este caso un ensayo clínico randomizado y cruzado¹¹. En otro ensayo clínico frente a placebo con 75 pacientes normolipémicos realizado en dos fases (primera fase 10 g/día de oligofruktosa y segunda fase 20 g/día)¹², no se detectó ningún efecto significativo sobre el perfil lipídico. Tampoco se detectaron efectos beneficiosos en los trabajos de Boutron et al³, Daubioul et al⁴, citados en el apartado anterior (efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono).

El trabajo de Letexier et al⁵, en el que también se evaluaron voluntarios sanos (n=8), la administración de 10 g al día de inulina HP frente a placebo, no mostró ningún efecto sobre el colesterol total, HDL colesterol o LDL colesterol, sin embargo si que disminuyeron de manera significativa los niveles de triglicéridos. Con un diseño no controlado¹⁰, realizado con 8 g al día de FOS durante 14 días se detectó una disminución significativa de un 6% de los niveles de colesterol total y un 10% de los niveles de LDL colesterol, este trabajo a pesar de su pobre diseño, merece la pena citarlo ya que fue realizado en pacientes diabéticos con hiperlipemia, un colectivo por tanto de alto riesgo cardiovascular. Esta vez ya en un ensayo clínico randomizado y controlado con placebo¹³, tras la administración de 7 g al día de inulina durante 4 semanas, se produjo una disminución significativa en los niveles de triglicéridos (235,5 mg/dl vs 171,1 mg/dl), de colesterol total (136 mg/dl vs 113 mg/dl) y de LDL colesterol (136 mg/dl vs 113 mg/dl).

Sin embargo en un trabajo realizado con 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y hiperlipemia, tras la administración de 15 g al día de oligofruktosa, no se detectaron efectos significativos sobre el perfil lipídico⁹. Tampoco se detectaron

efectos significativos en 10 pacientes con diabetes mellitus, al administrarles en un ensayo clínico frente a placebo, 20 g al día de FOS⁸.

Por otra parte, sorprendentemente en un ensayo clínico cruzado realizado en 30 pacientes con hiperlipemia, la administración de 10,6 g de FOS al día durante 3 meses, no produjo una disminución significativa de LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos, apolipoproteína A-1, si no que produjo un aumento de los niveles de lipoproteína a (33 mg/dl a 37 mg/dl)⁶.

Por tanto podríamos resumir este grupo de trabajos, señalando que en los pacientes normolipémicos la administración de prebióticos tipo inulina no parece tener ningún efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, detectándose en la literatura solo un estudio beneficioso sobre los niveles de triglicéridos al administrar inulina HP.

Con respecto a los pacientes hiperlipémicos, los trabajos con FOS, oligofruktosa, no mostraron efectos positivos. El trabajo realizado con FOS que mostró una mejoría en el perfil lipídico no estaba controlado con placebo de ahí su escasa utilidad para inferir resultados. Curiosamente el único que mostró un resultado positivo fue el ensayo clínico que utilizó inulina¹³. La respuesta favorable obtenida en este trabajo y no en otros se puede deber a múltiples variables, como por ejemplo; diferente población estudiada, diferente perfil lipídico basal y el tipo de prebiótico utilizado como en este caso la inulina, con un efecto presumiblemente inferior que los prebióticos de cadena más corta como los FOS y oligofruktosa.

Aunque no corresponda estrictamente a este apartado, existe un trabajo que ha evaluado el efecto de estos prebióticos sobre el peso corporal. En un ensayo clínico randomizado realizado en 97 adolescentes que recibieron 8 g de oligofruktosa enriquecida con inulina HP al día durante un año, mostró como los pacientes que recibieron el prebiótico presentaron con respecto a los que recibían placebo un menor aumento del índice de masa corporal, existiendo una diferencia en el incremento de ambos IMC de 0,52 kg/m². También se detectó un menor incremento en la masa grasa de los adolescentes tratados con prebiótico, mostrando una diferencia de incremento de 0,84 kg. Hasta la fecha este efecto no ha sido demostrado de nuevo en ningún otro trabajo.

>>PATOLOGIA DIGESTIVA

Tras analizar los efectos de los prebióticos tipo inulina en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, parece "a priori" que los efectos que podemos encontrar sobre la patología del tubo digestivo pueden ser más relevantes, al desencadenar una acción directa en el intestino.

El primer interés en estos prebióticos surge al demostrarse en modelos animales¹⁵, que la administración de prebióticos tipo inulina en ratas o ratones, producían una disminución de las lesiones preneoplásicas o tumores de colon químicamente inducidos. Demostrándose una disminución de los focos aberrantes en criptas, de la incidencia en tumores y de las metástasis de tumores implantados. No obstante, solo existe un estudio en humanos³, en un trabajo multicéntrico en pacientes con adenoma de colon y otros libres de la enfermedad, donde la toma de 5 g al día de FOS durante 3 meses, no mostró ninguna diferencia en la proliferación de células en las criptas rectales. Por tanto los resultados no parecen replicables en humanos.

El mayor volumen de trabajos se ha realizado para evaluar el efecto de los prebióticos sobre el tránsito intestinal. En un ensayo clínico randomizado diseñado en niños pretérmino, recibiendo durante 14 días una fórmula suplementada con oligofructosa frente a una fórmula con placebo (maltodextrina). Los niños suplementados con oligofructosa mostraron un mayor número de deposiciones y más formadas¹⁶. En otro ensayo clínico realizado en 56 niños sanos, de edades comprendidas entre las 16 y las 46 semanas, la suplementación de los cereales con 0,74 g al día de FOS produjo un aumento en el número y consistencia de las deposiciones comparado con placebo¹⁷. En un ensayo clínico cruzado y analizando dos dosis de oligofructosa (1,5g/litro vs 3 g/litro) y realizado con 56 niños sanos (16-46 semanas), la suplementación con FOS frente a placebo mostró un efecto dosis dependiente sobre el número de deposiciones y la consistencia¹⁸.

También existen trabajos realizados en adultos. Van Dokkum et al². en 12 varones sanos y con varias dosis de prebióticos; (1) 15 g/día de inulina, (2) 15 g/día de FOS, (3) 15 g/día de GOS, mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el volumen fecal en los periodos suple-

mentados con inulina y GOS frente a la suplementación con FOS. Sin embargo en otro trabajo con 6 ancianos, la suplementación con 8 g de FOS durante 4 semanas, no modificó el tránsito intestinal¹⁹.

Otro grupo de pacientes que pueden ser evaluados son aquellos que presentan estreñimiento y diarrea. Los estudios como veremos son escasos y con diseños mejorables. En el área del estreñimiento no existen ensayos clínicos, nos encontramos con un trabajo²⁰, donde se trata a 10 mujeres ancianas con 20 g al día de inulina, los 8 primeros días y posteriormente durante otros 11 días con 40 g al día. Un total de 7 mujeres presentaron mejoría en la frecuencia de deposición. Con respecto a la diarrea, existe un ensayo clínico randomizado²¹, en el que se ha comparado el efecto de unos cereales enriquecidos en oligofructosa (0,55g por 15 g de cereales) en 282 niños (6-12 meses de edad), durante 6 meses, no se encontraron diferencias significativas en el número de deposiciones diarias en el grupo de intervención frente a placebo (10.3 frente a 9.8).

Otra patología intestinal con interés es la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo a partir de los trabajos que en modelos animales mostraron beneficios al utilizar prebióticos tipo inulina²². A partir de ese momento se han realizado ensayos en humanos, no obstante presentan dos grandes deficiencias; la primera es su corta duración, nunca superior a 1 mes, y la segunda; su reducido tamaño muestral.

En el primer trabajo realizado²³, se analizó un grupo de 20 pacientes con anastomosis ileo-anal a los que se les administró 24 g de inulina frente a placebo, con un diseño de ensayo clínico cruzado. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas clínicos, sin embargo se detectó un aumento en la concentración de butirato, disminución del número de *Bacteroides fragilis*, del pH colónico y de la concentración de ácidos biliares secundarios en las heces. Estos cambios en la flora bacteriana y en el metabolismo intestinal produjeron una disminución de la inflamación del reservorio ileal.

El siguiente trabajo²⁴ se realizó con 10 pacientes con enfermedad de Crohn a nivel del colon o ileocolónica con actividad, administrando 15 g al día de inulina enriquecida con oligofructosa durante 3 semanas. El resultado global mostró

una disminución del índice de actividad (9,8 puntos a 6,9). Es más en 4 pacientes, utilizando esos criterios de puntuación, se les clasificó como en remisión de su enfermedad. También se detectaron unos cambios citoprotectores a nivel molecular, como fueron un aumento en el porcentaje de los CD11+ y de la expresión de los receptores toll-like tipo 2 y tipo 4 (TLR2 y TLR4).

El último estudio realizado es un ensayo clínico en 15 pacientes con colitis ulcerosa aguda. En el brote agudo, todos los pacientes recibieron el tratamiento convencional con mesalazina (3 g al día), siendo randomizados a dos ramas; un grupo recibió 12 g al día de oligofructosa enriquecida en inulina HP y otro placebo, durante 2 semanas. Al final del protocolo todos los pacientes del grupo de intervención se consideraron en remisión y 6 de 8 en el control, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Mediante un cuestionario, se detectó una disminución de los síntomas dispépticos en el grupo de intervención. Por otra parte en el grupo de intervención se produjo una disminución de la calprotectina a nivel fecal (marcador inflamatorio de actividad de los granulocitos)²⁵.

Como vemos los estudios son escasos y no permiten responder a la pregunta si este tipo de prebióticos puede influir en la disminución de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por otra parte, todavía no existe ningún trabajo que haya sido diseñado para evaluar si el consumo crónico de estos prebióticos podría disminuir la tasa de recidivas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Dentro de la patología intestinal, también existen estudios en pacientes con síndrome de colon irritable. En el primer trabajo realizado en el año 2000¹², mediante un diseño de ensayo clínico controlado con placebo, se analizó en 75 pacientes, el efecto de 20 g al día de oligofructosa durante 12 semanas. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología clínica, incluso un mayor porcentaje de pacientes mejoraron con el placebo (65% vs 58%). Por otra parte en el análisis intermedio a las 4-6 semanas existió un pequeño aumento del número de deposiciones en los pacientes con oligofructosa, que no se mantuvo al final del estudio.

El segundo estudio realizado con pacientes que presentan síndrome de intestino irritable²⁶, se

realizó en 105 pacientes, siendo randomizados en dos ramas; una con 5 g al día de FOS y otra con placebo durante un total de 6 semanas. En el grupo de intervención se detectó una disminución significativa en la puntuación de síntomas, utilizando el cuestionario (Functional Digestive Disorders Quality of Life).

Como podemos analizar, los estudios son escasos, y además con dos tipos de prebiótico diferentes, y por otra parte con una duración pequeña en la intervención, por ello no podemos concluir que los prebióticos tipo inulina tengan algún efecto beneficioso en este tipo de patología.

>> EFECTO EN EL METABOLISMO OSEO

Teniendo en cuenta el efecto directo a nivel del intestino, existe un grupo de estudios que han evaluado el efecto del consumo de prebióticos sobre la absorción a nivel intestinal de diferentes minerales.

En 36 niños sanos²⁷, la administración de inulina en una fórmula líquida aumentó la absorción de hierro, zinc y magnesio, sin detectar ningún efecto significativo sobre el cobre y el calcio.

En otro trabajo con un diseño cruzado²⁸, un total de 9 voluntarios sanos recibieron durante 26 días, 40 g de inulina al día, detectándose un aumento en la absorción de calcio, sin tener ningún efecto significativo sobre el resto de minerales evaluados. En otro trabajo donde se evaluó a 59 niñas adolescentes, la suplementación con 8 g de oligofructosa enriquecida con inulina HP frente a placebo durante 2 semanas, mostró un aumento en la absorción de calcio. Estos mismos resultados se han demostrado en un grupo de 15 mujeres postmenopáusicas durante 6 semanas²⁹. En un diseño a 3 meses, utilizando en este caso 8 g de inulina al día, también se demostró en mujeres postmenopáusicas un aumento en la absorción de calcio³⁰. En este mismo colectivo también se ha demostrado el efecto positivo sobre la absorción de magnesio con la suplementación de 10 g al día de FOS en un ensayo clínico cruzado frente a placebo de 5 semanas de duración³¹. Incluso con la misma dosis de FOS, se ha demostrado también un aumento en la absorción de cobre³².

No obstante existen trabajos que no han conseguido demostrar un beneficio en la absorción de minerales tras suplementar la dieta. De este modo, Teuri et al³³, en un ensayo con 15 mujeres sanas suplementadas con 15 g de inulina al día no consiguió ningún efecto positivo. Tampoco consiguieron demostrar un beneficio en la absorción de minerales van den Heuvel et al³⁴, en este caso en un ensayo cruzado comparando oligofruktosa frente a inulina en 12 varones sanos. Sin embargo este mismo grupo³⁵, también en varones jóvenes sanos, demostraron un aumento en la absorción de calcio con 15 g al día de oligofruktosa.

Dentro de los estudios que evalúan el metabolismo óseo, existe un grupo de trabajos que no solo han valorado la absorción de minerales, sino que han valorado otras variables como marcadores de remodelado óseo. Por ejemplo, en un trabajo³², donde se introdujo en la dieta 10 g al día de FOS durante 5 semanas, frente a placebo se detectó un incremento de marcadores de formación ósea (osteocalcina) y de remodelado óseo (deoxipiridolina urinaria). En uno de los trabajos de mayor duración realizados con prebióticos (1 año), Abrams et al³⁶, administraron en un ensayo clínico 8 g al día de inulina HP enriquecida en oligofruktosa frente a placebo, aumento la absorción de calcio y la densidad mineral ósea.

No obstante existen otros 3 trabajos que no han demostrado efectos positivos en estas variables. En mujeres postmenopáusicas, tras administrar 10 g al día de FOS durante 5 semanas, no se detectaron modificaciones significativas en los niveles de osteocalcina, ni deoxipiridolina al comparar frente a placebo³⁷. En el estudio previamente citado de Kim et al³⁰, tras administrar 8 g al día de inulina durante 3 meses no se detectaron modificaciones ni en los marcadores de remodelado óseo ni en la densidad mineral ósea, solo existió una leve elevación en la rama de intervención de los valores de fosfatasa alcalina. Aumentando el aporte de inulina hasta 13 g al día, tampoco se consiguieron demostrar modificaciones en un grupo de adultos institucionalizados³⁸.

Como hemos revisado si que parece existir un aumento en la absorción de calcio al utilizar prebióticos tipo inulina. Una de los posibles mecanismos implicados es el aumento de la absorción pasiva de calcio a nivel del colon. Este hecho ha

sido demostrado en un trabajo³⁹ donde el 70% del aumento de la absorción del calcio se debía a un incremento de esta absorción a nivel del colon. Los estudios con polímeros de cadenas más largas parece tener más efecto que los que utilizan cadenas más cortas, esto puede ser explicado porque la inulina HP enriquecida en oligofruktosa se fermenta en el colon distal, mientras la oligofruktosa y los FOS se fermentan en el colon proximal. La fermentación en el colon distal, hace que este prebiótico sea activo durante todo el trayecto del colon para aumentar la absorción pasiva del calcio.

>>EFECTOS ADVERSOS DE LOS PREBIOTICOS TIPO INULINA

Los principales efectos secundarios de los prebióticos tipo inulina se producen a nivel intestinal, pudiendo incluir diarrea osmótica, dolor abdominal y flatulencias. Estas molestias se producen por la imposibilidad de los enzimas intestinales de romper la unión entre los monómeros de fructosa. Las dosis diarias de 40-50 g pueden producir un efecto osmótico, las dosis por encima de 50 g producen una diarrea osmótica en un alto porcentaje de la población⁴⁰. A pesar de estas dosis tan elevadas, existen trabajos que han descrito efectos adversos como distensión abdominal con 10,6 g al día de FOS⁶ o dolor abdominal con 10 g al día¹². Sin embargo el efecto secundario intestinal más frecuente y que incluso puede aparecer con dosis tan bajas como 1-2 g al día es la flatulencia⁴⁰⁻⁴¹.

Los efectos adversos gastrointestinales no están relacionados solo con la dosis de prebiótico administrada sino también con la característica del prebiótico. De este modo, los que presentan cadenas más cortas producen más efectos secundarios gastrointestinales⁴², tolerándose peor la oligofruktosa y los FOS y mejora la inulina y sobre todo la inulina HP. Esto es debido a una fermentación en el colon proximal de los prebióticos de cadena corta que hacen que produzcan ya los efectos en los primeros tramos del tubo digestivo grueso.

>>CONCLUSIONES

Con respecto a los estudios que han evaluado los efectos de los prebióticos tipo inulina en factores

TABLA II. EFECTOS FAVORABLES SOBRE LA SALUD DE LA INULINA HP E INULINA ENRIQUECIDA EN OLIGOFRUCTOSA

ENFERMEDAD	DOSIS Y DURACIÓN	EFECTO
Obesidad	8 g/día inulina HP enriquecida con oligofructosa 1 año	IMC y masa grasa
Metabolismo mineral	8 g día de nulita HP enriquecida con oligofructosa 8 semanas	Absorción de calcio
Metabolismo mineral	8 g de inulina HP enriquecida con oligofructosa 3 semanas	Absorción de calcio
Metabolismo mineral	8 g de inulina HP enriquecida con oligofructosa 6 semanas	Absorción de calcio y magnesio, así como densidad mineral ósea
Metabolismo mineral	8 g de inulina HP enriquecida con oligofructosa 1 año	Absorción de calcio
Enfermedad inflamatoria intestinal	15 g día de inulina enriquecida en oligofructosa 3 semanas	Actividad de la enfermedad, CD11+, TLR2 y TLR4
Enfermedad inflamatoria intestinal	12 g día de inulina enriquecida en oligofructosa 2 semanas	Calprotectina fecal

de riesgo cardiovascular como pueden ser los niveles de glucemia y los lípidos, podemos resumir la situación como sigue; con respecto a la acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, tanto en pacientes normoglucémicos como en pacientes diabéticos, no existe una evidencia que demuestre un efecto beneficioso. Con respecto al metabolismo de los lípidos, en los pacientes normolipémicos no existen unos claros efectos beneficiosos. En los pacientes con hiperli-

pemia, existe un trabajo donde se ha demostrado el efecto beneficioso de la inulina, no así de los FOS u oligofructosa, por ello podemos sugerir que la inulina puede tener un efecto positivo sobre los lípidos en pacientes hiperlipémicos.

En la revisión de la patología del tubo digestivo, podemos concluir que en los niños pero no en los adultos, la administración de prebióticos puede tener ciertos efectos beneficiosos. Con respecto a

TABLA III. EFECTOS FAVORABLES SOBRE LA SALUD DE LA INULINA

ENFERMEDAD	DOSIS Y DURACIÓN	EFECTO
Metabolismo mineral	8 g día 3 meses	Aumento absorción de calcio
Metabolismo mineral	40 g día 26 días	Aumento absorción de calcio
Metabolismo mineral	1,25 g día	Aumento absorción de hierro, magnesio y zinc
Lípidos	7 g día 4 semanas	Disminución colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos
Enfermedad inflamatoria intestinal	24 día 3 semanas	Aumento butirato, disminución Bacteroides, ph colónico y ácidos biliares secundarios
Estreñimiento	20-40 g día 19 días	Aumento del numero de deposiciones

TABLA IV. EFECTOS FAVORABLES SOBRE LA SALUD DE LA OLIGOFRUCTOSA

ENFERMEDAD	DOSIS Y DURACIÓN	EFECTO
Metabolismo mineral	15 g día 9 días	Aumento de absorción de calcio
Síndrome intestino irritable	10 g día dos semanas y 20 g día 10 semanas	Aumento en la frecuencia de las defecaciones
Transito intestinal	1,5 a 3 g/litro	Aumento en al frecuencia de defecación
Transito intestinal	0,4 g/100 ml 14 días	Aumento en al frecuencia de defecación
Hígado graso	16 g día 8 semanas	Disminución GOT

TABLA V. EFECTOS FAVORABLES SOBRE LA SALUD DE FOS

ENFERMEDAD	DOSIS Y DURACIÓN	EFECTO
Metabolismo mineral	10 g día 5 semanas	Aumento absorción cobre
Metabolismo mineral	10 g día 5 semanas	Aumento absorción magnesio
Síndrome intestino irritable	5 g día 6 semanas	Disminución de síntomas
Transito intestinal	0,74 g día 28 días	Modificación de la consistencia de las heces y del numero de deposiciones

la enfermedad inflamatoria intestinal, 3 ensayos han demostrado ciertos efectos beneficiosos, sin embargo la intervención ha sido de corta duración y no se ha evaluado el efecto sobre la recidiva de la enfermedad. Los trabajos sobre intestino irritable no son concluyentes para emitir una recomendación clara en este tipo de pacientes.

Por último el efecto sobre la absorción de minerales y la masa ósea, permite concluir que estos prebióticos tienen un efecto positivo sobre la absorción de calcio, cobre y magnesio, sin presentar ningún efecto sobre el hierro, selenio y zinc. Con

respecto a la absorción de calcio, los efectos parecen ser mayores en poblaciones como las mujeres postmenopáusicas y los adolescentes, siendo el prebiótico que más evidencia presenta la inulina HP enriquecida con oligofruktosa.

Como hemos podido revisar este área de conocimiento es inmensa y apasionante, mostrando a modo de resumen en las tablas II-V, los efectos positivos individualizados de las diferentes fibras en las patologías analizadas. Sin duda son necesarios más ensayos clínicos con mayores tamaños muestrales y durante periodos más prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. 1. *J Nutr* 2007;137:830S-837S.
2. van Dokkum W, Wezendonk B, Srikumar TS, 18. van den Heuvel EG. Effect of nondigestible oligosaccharides on large-bowel functions, blood lipid concentrations and glucose absorption in young healthy male subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:1-7

3. Boutron-Ruault MC, Marteau P, Lavergne-Slove A, 20. et al. Effects of a 3-mo consumption of short-chain fructooligosaccharides on parameters of colorectal carcinogenesis in patients with or without small or large colorectal adenomas. *Nutr Cancer* 2005;53:160-168.
4. Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, et al. Effects 22. of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:723-726.
5. Letexier D, Diraison F, Beylot M. Addition of inulin 19. to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2003;77:559-564.
6. Giacco R, Clemente G, Luongo D, et al. Effects of 21. short-chain fructo-oligosaccharides on glucose and lipid metabolism in mild hypercholesterolaemic individuals. *Clin Nutr* 2004;23:331-340.
7. Luo J, Rizkalla SW, Alamowitch C, et al. Chronic 23. consumption of short-chain fructooligosaccharides by healthy subjects decreased basal hepatic glucose production but had no effect on insulin-stimulated glucose metabolism. *Am J Clin Nutr* 1996;63:939-945.
8. Luo J, Van Yperselle M, Rizkalla SW, et al. Chronic 24. consumption of short-chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J Nutr* 2000;130:1572-1577.
9. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, et al. Consumption 26. of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1999;69:64-69.
10. Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Effects of 25. fructooligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr Res* 1984;4:961-966.
11. Pedersen A, Sandstrom B, van Amelsvoort JM. 41. The effect of ingestion of inulin on blood lipids and gastrointestinal symptoms in healthy females. *Br J Nutr* 1997;78:215-222.
12. Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and 38. tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1570-1575.
13. Balcazar-Munoz BR, Martinez-Abundis 42. E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of oral inulin administration on lipid profile and insulin sensitivity in subjects with obesity and dyslipidemia. *Rev Med Chil* 2003;131:597-604.
14. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Ellis KJ. 61. Effect of prebiotic supplementation and calcium intake on body mass index. *J Pediatr* 2007;151:293-298.
15. Pool-Zobel BL. Inulin-type fructans and reduction in 27. colon cancer risk: review of experimental and human data. *Br J Nutr* 2005;93:S73-S90.
16. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, et al. The 28. effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev* 2007;83:335-339.
17. Moore N, Chao C, Yang L, et al. Effects of fructo-29. oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *Br J Nutr* 2003;90:581-587.
18. Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering 30. LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:157-164.
19. Bouhnik Y, Achour L, Paineau D, et al. Four-week 31. short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal Bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. *Nutr J* 2007;6:42.
20. Kleessen B, Sykura B, Zunft HJ, Blaut M. Effects 32. of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1397-1402.
21. Duggan C, Penny ME, Hibberd P, et al. 33. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *Am J Clin Nutr* 2003;77:937-942.
22. Leenen CH, Dieleman LA. Inulin and oligofructose 34. in chronic inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2007;137:2572S-2575S.
23. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, et al. Effect 37. of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:621-627.
24. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al. Clinical, 36. microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006;55:348-355.
25. Casellas F, Borrueal N, Torrejón A, et al. Oral 35. oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1061-1067.
26. Paineau D, Payen F, Panserieu S, et al. The effects 39. of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr* 2008;99:311-318.

27. Yap KW, Mohamed S, Yazid AM, et al. Dose 44. response effects of inulin on fecal short-chain fatty acids content and mineral absorption of formula fed infants. *Nutr Food Sci* 2005;35:208-219.
28. Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Non-digestible 49. oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr* 2002;87:S187-S191.
29. Holloway L, Moynihan S, Abrams SA, et al. Effects 51. of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2007;97:365-372.
30. Kim YY, Jang KH, Lee EY, et al. The effect of 52. chicory fructan fiber on calcium absorption and bone metabolism in Korean postmenopausal women. *Nutr Sci* 2004;7:151-157.
31. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J, et al. Five-week 54. intake of short-chain fructo-oligosaccharides increases intestinal absorption and status of magnesium in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:2152-2160.
32. Ducros V, Arnaud J, Tahiri M, et al. Influence of 55. short-chain fructo-oligosaccharides (sc-FOS) on absorption of Cu, Zn, and Se in healthy post- menopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005;24:30-37.
33. Teuri U, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, 45. Korpela R. Addition of inulin to breakfast does not acutely affect serum ionized calcium and parathyroid hormone concentrations. *Ann Nutr Metab* 1999;43:356-364.
34. van den Heuvel EG, Schaafsma G, Muys T, van 47. Dokkum W. Nondigestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men. *Am J Clin Nutr* 1998;67:445-451.
35. van den Heuvel EG, Muys T, van Dokkum W, 48. Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;69:544-548.
36. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, et al. A 50. combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:471-476.
37. Tahiri M, Tressol JC, Arnaud J, et al. Effect of short-53. chain fructooligosaccharides on intestinal calcium absorption and calcium status in postmenopausal women: a stable-isotope study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:449-457.
38. Dahl WJ, Whiting SJ, Isaac TM, et al. Effects of 56. thickened beverages fortified with inulin on beverage acceptance, gastrointestinal function, and bone resorption in institutionalized adults. *Nutrition* 2005;21:308-311.
39. Abrams SA, Hawthorne KM, Aliu O, et al. An 60. inulin-type fructan enhances calcium absorption primarily via an effect on colonic absorption in humans. *J Nutr* 2007;137:2208-2212.
40. Briet F, Achour L, Flourie B, et al. Symptomatic 63. response to varying levels of fructo-oligosaccharides consumed occasionally or regularly. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:501-507.
41. Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, et al. The 64. capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal Bifidobacteria: a dose-response relationship study in healthy humans. *Nutr J* 2006;5:8.
42. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Fructans of chicory: 65. intestinal transport and fermentation of different chain lengths and relation to fructose and sorbitol malabsorption. *Am J Clin Nutr* 1998;68:357-364.

[r e v i s i ó n]

La programación metabólica: cómo influye la alimentación en el período de lactante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del adulto

J. M. Moreno Villares* y M.^aJ. Galiano Segovia

*Pediatra. Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Pediatra. Centro de Salud María Montessori. Leganés. Madrid.

Palabras clave

programación fetal, enfermedad coronaria, hipertensión, malnutrición, crecimiento, lactancia materna, niño, infancia

>> RESUMEN

La nutrición juega un papel clave en la consecución de una vida saludable. El periodo prenatal, el postnatal inmediato y los primeros meses de vida constituyen momentos especialmente sensibles a los cambios en el estado nutricional. Los estudios en animales de experimentación y los estudios epidemiológicos en seres humanos han demostrado que el ambiente intrauterino adverso o en el periodo postnatal precoz altera el crecimiento y puede condicionar la susceptibilidad a padecer enfermedades a lo largo de toda la vida.

Un creciente número de estudios muestra que la nutrición en esos periodos críticos puede programar el funcionamiento de diversos órganos y sistemas, incluyendo el endocrínico, el cardiovascular y el sistema nervioso central. El ritmo de crecimiento en esos momentos se correlaciona con el desarrollo de un grupo de enfermedades crónicas, como la enfermedad coronaria, el infarto cerebral, la diabetes tipo 2 o la hipertensión arterial. Esto ha originado un nuevo modelo de enfermar. La teoría de la programación metabólica o del origen fetal de las enfermedades del adulto propone que estas enfermedades anteriormente citadas se originan a través de la plasticidad que acompaña al desarrollo. Revisaremos en este artículo los puntos más sobresalientes de esta teoría.

Nutr Clin Med 2009; III (3): 109-121

Key words

fetal programming, coronary heart disease, hypertension, malnutrition, growth, breastfeeding, child, infancy

>> ABSTRACT

Nutrition plays a key role in guiding health outcomes throughout the life cycle. The prenatal, postnatal and early childhood periods are extremely sensitive to the presence of appropriate nutrition. Human epidemiological and experimental animal studies have shown that suboptimal environments *in utero* and during early postnatal life alter growth and may program offspring susceptibility to lifelong health problems.

A growing body of evidence shows that early nutrition may program the unborn and the infant's key physiologic systems, including the endocrine, cardiovascular, and central nervous systems, to influence later life outcomes. There is a clear evidence that the pace and pathway of early growth is a major risk factor for the development of a group of chronic diseases that include coronary heart disease, stroke, type 2 diabetes and hypertension. This has led to the development of a new

model for these disorders. The so-called “fetal origins hypothesis or fetal programming” proposes that the disorders originate through developmental plasticity, whereby malnutrition during fetal life, infancy and early childhood permanently change the structure and function of body, a phenomenon known as “programming”. We will review in this paper the main points of this theory.

Nutr Clin Med 2009; III (3): 109-121

Correspondencia

J. M. Moreno Villares. Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 28041 Madrid. Tel.: 913 908 318. E-mail: Jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

De forma similar a otras especies, los seres humanos están genéticamente adaptados al medio ambiente de sus predecesores. Sin embargo, los profundos cambios ambientales (por ejemplo la forma de alimentarse o el modo de vivir) que comenzaron con la aparición de la agricultura y el pastoreo, hace alrededor de 10.000 años, se han producido en un tiempo demasiado corto como para que hayan dado lugar a adaptaciones en el genoma. La discordancia entre nuestra tradicional y genéticamente determinada biología y los patrones de alimentación y actividad física actuales en las sociedades desarrolladas han resultado en la aparición de las llamadas “enfermedades de la civilización” o “enfermedades de la forma del vivir occidental”^{1,2}.

En la evolución de la ciencia nutricional en los últimos cincuenta años hemos pasado de identificar malnutrición con desnutrición a ampliar esta connotación de “malnutrición” a toda nutrición problemática. La obesidad, por ejemplo, se ha convertido en un problema de salud pública de primera instancia en países desarrollados. Los niños y los adolescentes se ven también afectados de forma sustancial. Desde 1970 en Estados Unidos la prevalencia de sobrepeso en niños entre 2 y 5 años se ha duplicado y triplicado en el grupo de edad entre 6 y 19 años. El 17% de los niños y adolescentes norteamericanos tienen sobrepeso. En España se encuentran cifras similares³.

Un índice de masa corporal (IMC) elevado se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes, hipertensión arterial y dislipemia⁴. Como ser adolescente obeso significa una elevada probabilidad de ser adulto obeso⁵, una prevalencia elevada de adolescentes obesos

implicará una tasa mayor de ECV futura en la población adulta, fundamentalmente en varones⁶.

Usando un modelo matemático predictivo de ECV, Bibbins-Domingo et al. a partir de los datos de obesidad adolescente en el año 2000 hicieron una estimación de la prevalencia de adultos de 35 años con obesidad en 2020. Según estas estimaciones, la prevalencia de obesidad en adultos de 35 años estaría en un rango entre 30 y 37% en varones y entre 34 y 44% en mujeres. Como consecuencia se esperaría que en 2035 la prevalencia de ECV aumentase en un rango entre 5 y 16%, con un exceso de 100.000 casos de ECV atribuible a ese aumento de la obesidad⁷.

No sólo se presentarían complicaciones a largo plazo, con el coste económico inherente de las mismas, también se presentan un número importante de complicaciones durante la propia infancia (tabla 1) que obliga a una toma activa de decisiones encaminadas a modificar la forma de alimentarse y de vivir de nuestros niños y jóvenes⁸.

En este contexto se entiende el interés creciente por conocer la gran influencia que tiene la alimentación de las primeras etapas de la vida sobre la salud a largo plazo⁹. Los trabajos del grupo de Barker desde los años 80 han llevado al desarrollo de la teoría de la “programación metabólica” o del “origen fetal de las enfermedades del adulto”¹⁰. Las especies, también la humana, experimentan una selección de constituyentes genéticos que se adapten mejor a las demandas del medio (adaptación genética), por ejemplo, disminución del polimorfismo alélico de persistencia de la actividad de lactasa en grupos humanos dedicados al pastoreo y cuya dieta estaba basada en leche y quesos. Pero

TABLA I. COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD INFANTIL

• Psicosocial	Pobre autoestima
	Ansiedad
	Depresión
	Trastornos de la conducta alimentaria
	Aislamiento social
	Fracaso escolar
• Neurológicas	Pseudotumor cerebri
• Endocrinológicas	Resistencia insulínica
	Diabetes tipo 2
	Pubertad precoz
	Ovario poliquístico
	Hipogonadismo (varones)
• Cardiovascular	Dislipemia
	Hipertensión
	Coagulopatía
	Inflamación crónica
	Disfunción endotelial
• Pulmonares	Apnea del sueño
	Asma
	Intolerancia al ejercicio
• Gastrointestinales	Reflujo gastroesofágico
	Esteatohepatitis
	Litiasis vesicular
	Estreñimiento
• Renal	Glomeruloesclerosis
	Epifisiolisis
• Musculoesquelético	Enfermedad de Blount
	Fractura de antebrazo
	Dolor de espalda
	Pie plano

además de esta adaptación genética existirían otros mecanismos de adaptación para facilitar la supervivencia del individuo: acomodación y plasticidad. La acomodación es una alteración reversible en la composición de los tejidos y en su metabolismo como, por ejemplo, una producción aumentada de glóbulos rojos en personas que emigran desde el nivel del mar a una población a gran altura. La plasticidad, en cambio, es una adaptación funcional o estructural permanente como, por ejemplo, el desarrollo de un volumen torácico mayor en los nacidos a gran altitud para facilitar un mejor intercambio de gases en una localización con bajas concentraciones de oxígeno¹¹.

De todos los mecanismos mencionados el menos conocido es el de la plasticidad, íntimamente relacionado con el fenómeno de la programación metabólica precoz (intraútero, periodo del lactante).

En 1991 Alan Lucas definió “programación” como “la inducción, detección o alteración del desarrollo de una estructura somática permanente o el establecimiento de un sistema fisiológico por medio de la estimulación o la agresión precoz actuando en un periodo sensible”¹².

Con posterioridad Gluckman et al. denominaron los cambios en el crecimiento y en el metabolismo de nutrientes que se originan en la vida fetal como una “plasticidad adaptativa”. Es decir, el feto recibe una información en función del ambiente materno que le preparará para la vida postnatal. Si el ambiente con el que se encuentre coincide con la información recibida nos encontramos en una concordancia real, una verdadera adaptación. Si la situación contraria ocurre y frente a una información de escasez se encuentra un ambiente de abundancia se generan las condiciones para la aparición de enfermedades crónicas relacionadas con tamaño menor al nacimiento¹³.

Uno de los mecanismos que subyace en la teoría de la programación precoz es la epigenética^{14,15}. La epigenética puede definirse como “el estudio de los cambios heredables en la función de los genes que ocurren sin un cambio en las secuencias del DNA nuclear”. No se conocen bien los mecanismos íntimos de cómo funciona la epigenética, pero dos parecen ser las más destacadas: 1) alteración en las proteínas de la cromatina que intervienen en el plegamiento del DNA durante la transcripción, y 2) modificación en el grado de metilación de las bases nucleóticas del DNA. Estas dos rutas de modificación epigenética se asocian con nutrientes y, por tanto, con la dieta y el estado nutricional.

Desde el punto de vista práctico el conocimiento de estas influencias llevan, por una parte, a desarrollar políticas de salud pública encaminadas a cuidar la alimentación en periodos sensibles y, por otra, a la propia industria alimentaria a trabajar al unísono con los científicos e investigadores para innovar soluciones nutricionales de las que se beneficiará toda la población¹⁶.

>>CRECIMIENTO FETAL Y ENFERMEDAD CORONARIA

A lo largo del siglo XX ha aumentado la incidencia de enfermedad coronaria en países occidentales hasta el punto de constituir la primera causa de muerte. En las últimas décadas ese aumento se ha exportado a otros países que han occidentalizado sus modos de vida, como es el caso de India, China o los países de la antigua Europa del Este. Situación similar encontramos en España (fig. 1)

De forma curiosa la tasa de enfermedad coronaria es sensiblemente superior en las zonas económicamente más desfavorecidas en esos países occidentales. Estudios epidemiológicos preliminares (años 1960) encontraron que en las zonas en las que la mortalidad neonatal y postnatal eran elevadas eran las mismas que tenían una tasa de mortalidad por enfermedad coronaria mayor¹⁷. Como un peso bajo al nacimiento se asoció estrechamente con una elevada mortalidad perinatal, estas observaciones condujeron a la hipótesis de que los niños con bajo peso al nacimiento que sobrevivían a la infancia podían tener un riesgo elevado de sufrir un evento coronario cuando fueran adultos.

La confirmación de estos hallazgos se realizó en los estudios epidemiológicos llevados a cabo por el grupo de Barker en Hertfordshire, Reino Unido. Entre los 15.726 hombres y mujeres nacidos en el periodo 1911-1930, las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria disminuyen progresivamente con el mayor peso al nacimiento (fig. 2). Esta asociación se ha comprobado posteriormente en otras poblaciones distintas, no sólo en Reino Unido sino también en Estados Unidos, Suecia, Australia o India entre otros^{18, 19}.

La asociación entre enfermedad coronaria y peso al nacimiento sigue una trayectoria similar a la del peso al nacimiento y los factores clásicos de riesgo cardiovascular: hipertensión, dislipemia, diabetes tipo 2 y resistencia insulínica.

Los estudios con animales de experimentación ya habían demostrado años antes los efectos de la desnutrición fetal sobre la patología del adulto. Los estudios epidemiológicos en seres humanos apuntan a que una amplia gama de órganos y sistemas pueden programarse en función del ambiente intrauterino²⁰ (fig. 3). Revisaremos brevemente alguno de ellos.

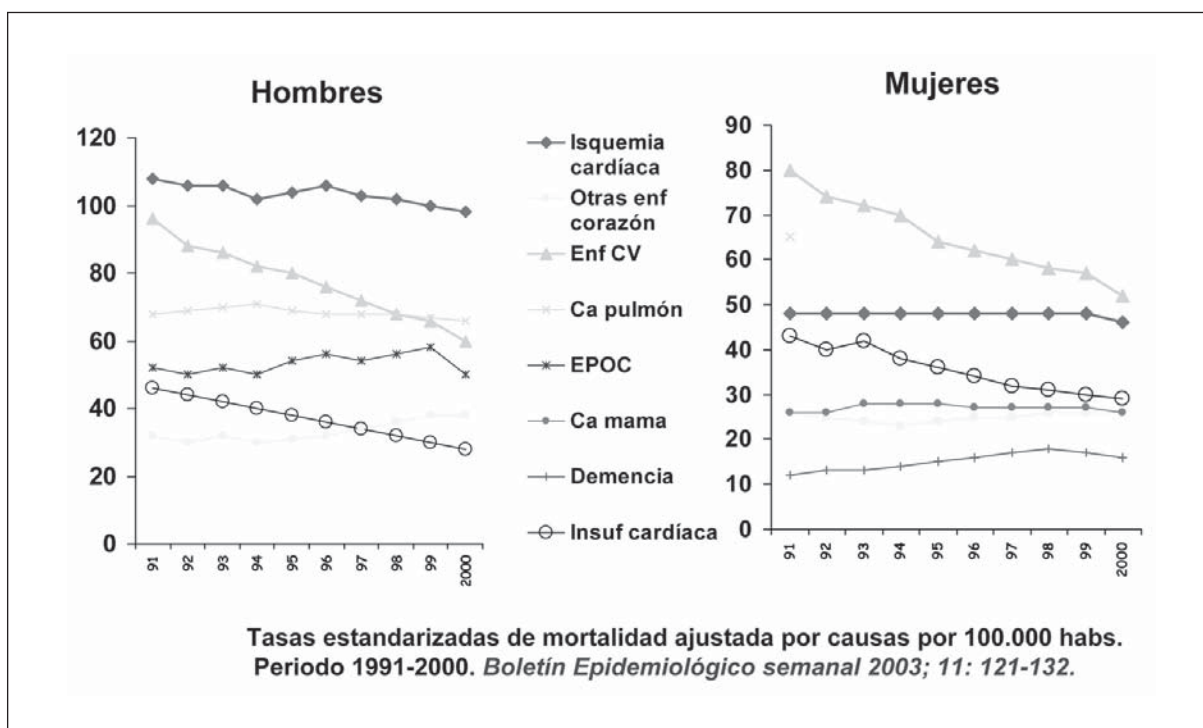


Figura 1. Principales causa de muerte en España (año 2003). Enf: enfermedad; insuf: insuficiencia; CV: cerebrovascular; Ca: carcinoma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

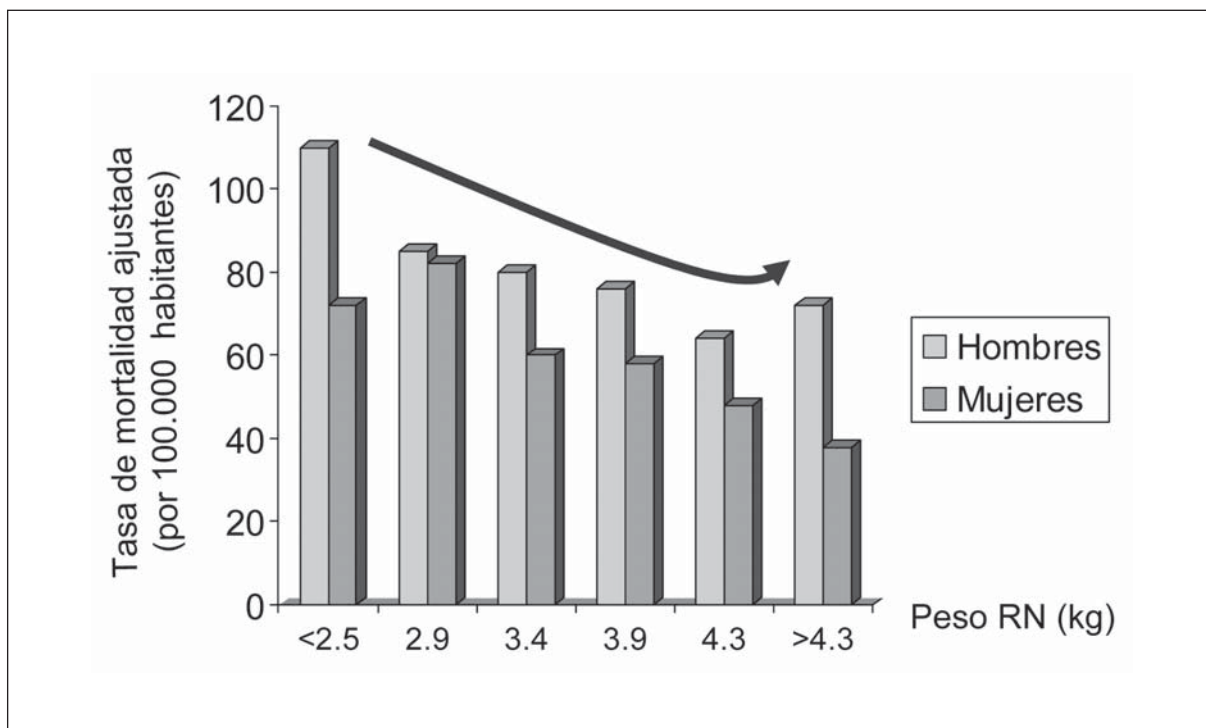


Figura 2. Relación entre peso al nacimiento y fallecimiento por enfermedad coronaria. Estudio realizado en 10141 hombres (1033 fallecidos) y en 5585 mujeres (120 fallecidas) nacidas en Hertfordshire entre 1911 y 1930. Modificado de Osmond C. BMJ 1993; 307: 1519-24

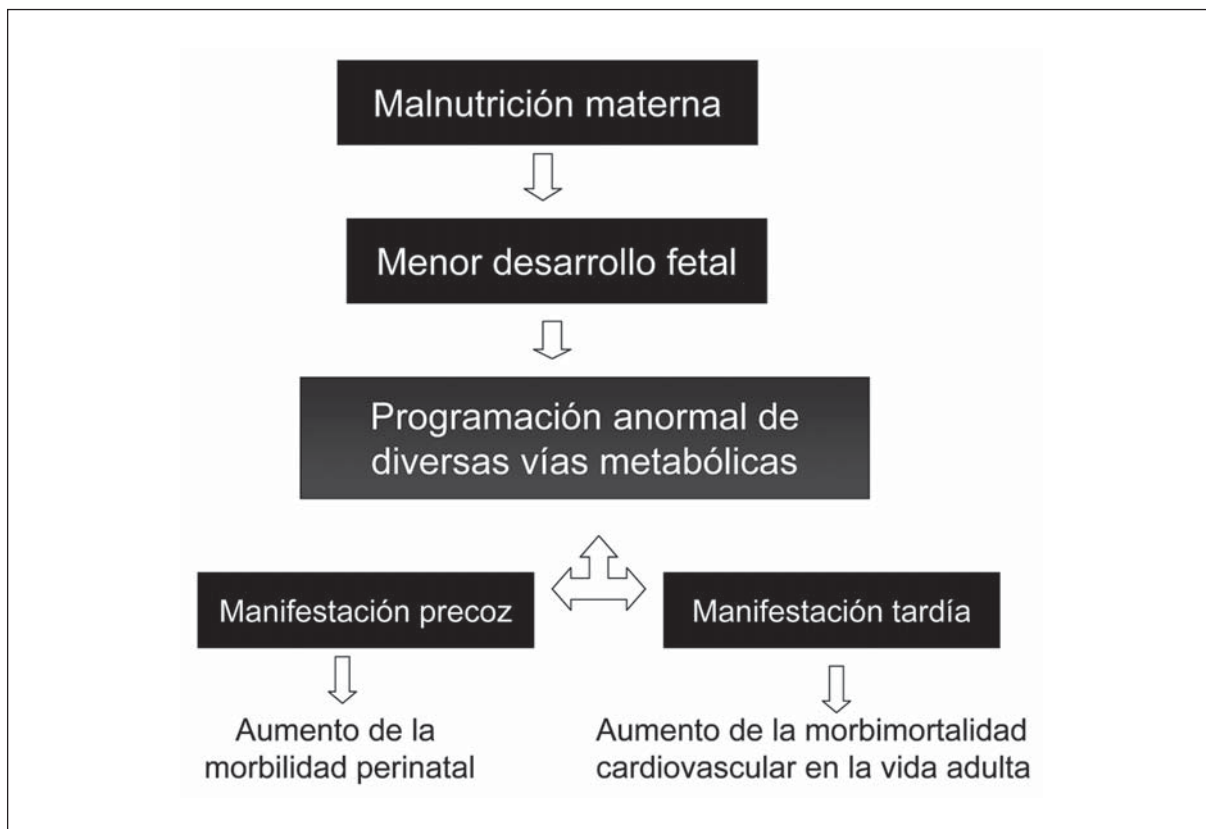


Figura 3. Esquema global de la teoría de la programación fetal o del origen fetal de las enfermedades del adulto.

1. Hipertensión arterial

Una revisión sistemática de 34 estudios que examinaba la relación entre peso al nacimiento y presión arterial encontró una asociación fuerte entre un peso bajo al nacimiento y una tensión arterial elevada en la edad prepupal y en el adulto²¹.

Estudios de seguimiento realizados en población adulta han demostrado que aquellos que son extremadamente pequeños o con bajo peso al nacimiento tienden a tener una presión arterial más elevada y tiene más riesgo de hipertensión en la vida adulta.

2. Diabetes tipo 2 y resistencia insulínica

Estudios de seguimiento en poblaciones de distintas partes del mundo han encontrado una asociación entre bajo peso al nacimiento y metabolismo anómalo de la glucosa en la edad adulta. La prevalencia de diabetes tipo 2 o de una sobrecarga oral de glucosa alterada disminuye progresivamente con el mayor peso al nacimiento (aunque en los que tuvieron un peso $\geq 4,5$ kg la incidencia volvía a aumentar, resultando el perfil de la curva de incidencia en relación con el peso al nacimiento con una forma de U) (fig. 4).

Como ocurre con la hipertensión arterial, la asociación con el bajo peso es independiente de las influencias del estilo de vida posterior.

Según la hipótesis del fenotipo ahorrador ("thrifty phenotype hypothesis") un crecimiento fetal pobre ocasionaría una disminución en el número de células pancreáticas β y una disminución de la capacidad de producir insulina, lo que si además se asocia a obesidad, conduce en la edad adulta a alteraciones del metabolismo hidrogenocarbonato (fig. 5). La evidencia de que recién nacidos con bajo peso al nacimiento presentarán resistencia insulínica es fuerte. Una revisión sistemática publicada en 2008 encontraba que, en la mayoría de las poblaciones estudiadas, el peso al nacimiento estaba inversamente relacionado con el riesgo de padecer diabetes tipo 2²².

3. Metabolismo del colesterol y factores de coagulación

Similares hallazgos ocurren cuando estudiamos los niveles de colesterol sérico: aquellos con crecimiento fetal disminuido tienden a tener concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, apoproteína B, fibrinógeno y factor VII más elevados.

Peso al nacimiento (kg)	Porcentaje con diabetes tipo 2	Porcentaje con intolerancia a la glucosa	Odds ratio (95% IC)
< 2.5	10	40	6.6 (1.5-28)
2.5-2.95	13	34	4.8 (1.3-17)
2.96-3.41	6	31	4.6 (1.4-16)
3.42-3.86	7	22	2.6 (0.8-8.9)
3.87-4.31	9	13	1.4 (0.3-5.6)
> 4.31	0	14	1.0
Total	7	25	

Diabetes tipo 2: curva de glucosa a las 2 horas > 11.1 mmol/L; IGT: entre 7.8 y 11.0 mmol/L

Figura 4. Prevalencia de diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa de acuerdo con el peso al nacimiento. Estudio en 370 varones de 65 años de edad. Modificado de BMJ 1991; 303: 1019-22

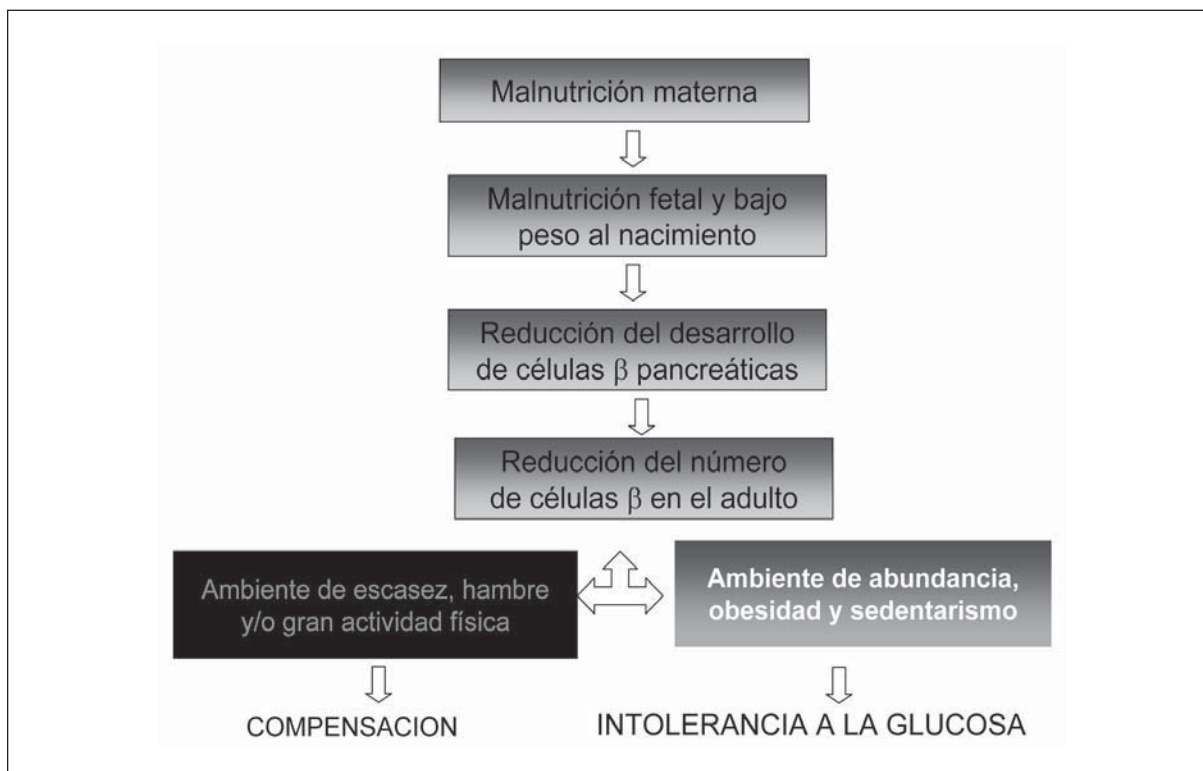


Figura 5. Hipótesis del fenotipo ahorrador como explicación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en recién nacidos de bajo peso al nacimiento.

Estudios ecográficos en la aorta del feto y estudios necrópsicos de lactantes muestran que tanto el hipocrecimiento intrauterino como la macrosomía asociada a diabetes materna y la exposición intrauterina a la hipercolesterolemia materna son factores de riesgo para encontrar cambios vasculares sugestivos de las primeras manifestaciones físicas de la aterosclerosis²³. En concreto, la desnutrición fetal produce cambios endoteliales que afectan a su función tan graves como la exposición a largo plazo de una dieta rica en grasas en la edad postnatal²⁴.

La Gran Hambruna holandesa fue un periodo de extrema escasez alimentaria acaecida en el oeste de Holanda en los últimos 5 o 6 meses de la 2ª Guerra Mundial. La cohorte de sujetos nacidos en aquel periodo constituye un grupo de enorme interés científico, sobre todo en lo que se refiere a las consecuencias de la desnutrición en el embarazo y a lo largo de las distintas etapas de la gestación. Así diversos estudios realizados en esta cohorte han demostrado que la desnutrición en el inicio de la gestación se asoció a cambios en el perfil lipídico, a un aumento de la adiposidad abdominal en mujeres y a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria; y para cualquier

momento de la gestación una alteración en la homeostasis de la glucosa²⁵. Pero además se ha demostrado que los sujetos de esta cohorte expuesta al hambre al inicio de la gestación desarrollaron una apetencia mayor por las grasas que conducen a un perfil lipídico más aterogénico y a una tendencia a ser más sedentarios²⁶.

4. Peso al nacimiento y obesidad

La relación entre el peso al nacimiento y la obesidad posterior no es tan evidente como en las situaciones anteriores. Se sabe que un peso elevado al nacer predispone para la existencia de obesidad en la vida adulta²⁷. Sin embargo, no existe una clara asociación entre peso elevado y mayor riesgo cardiovascular. Signal et al. encontraron que un aumento en una desviación estándar en el peso al nacimiento se asoció de forma significativa con un aumento de 0,9 a 1,4 kg (2-3%) de la masa libre de grasa en adolescentes pero no con aumento en la masa grasa²⁸. De esta manera se explica que Ortega et al. no encuentren correlación entre el peso al nacimiento y estado de salud cardiovascular y si, por ejemplo, con la fuerza muscular²⁹. Los resultados del estudio Avon, sin embargo, encuentran una

correlación positiva entre el rendimiento cardíaco a los 9 años y el peso al nacimiento (la capacidad de trabajo aumentó 1,12 W de media por cada desviación estándar mayor de peso al nacer)³⁰.

Por el contrario, un crecimiento fetal pobre, traducido en bajo peso al nacimiento, programa para una proporción menor de masa magra en el adulto. Esa menor masa magra —y, por tanto, menor actividad metabólica— en el adolescente predispondrá, en presencia de una dieta de elevado contenido calórico, a mayor adiposidad³¹. Esta hipótesis explicaría, en parte, la observación de por qué el porcentaje de masa grasa es superior en los adultos que fueron bajo peso al nacimiento.

Otras condiciones que producen una agresión prenatal como la diabetes materna o el tabaquismo también se han relacionado con el desarrollo de obesidad infantojuvenil³².

>> MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA

El hallazgo de que variaciones en el tamaño al nacimiento tienen implicaciones sobre la salud a lo largo de la vida del individuo ha llevado a revisar nuestros conocimientos sobre la regulación del crecimiento y desarrollo fetales. Aunque el genoma determina el potencial de crecimiento intrauterino, en realidad su peso es relativo. El factor determinante en el crecimiento fetal es el ambiente hormonal y nutritivo en el que el feto se desarrolla.

Los estudios realizados en animales de experimentación sugieren que si la desnutrición ocurre al inicio de la gestación los descendientes serán pequeños pero proporcionados. Si ocurre al final de la misma ocasiona cambios en la composición corporal pero menores en el peso. Cada órgano y sistema tiene un momento diferente de maduración. Las implicaciones de un ambiente intrauterino desfavorable tienen consecuencias a corto y largo plazo distintas para cada órgano y sistema en función del momento en el que se producen.

El propio crecimiento materno en el periodo fetal, su ingesta y su composición corporal influyen en el balance entre las demandas fetales de

nutrientes y la capacidad de la unidad materno-placentaria de cubrir esos requerimientos. Si existiese una insuficiencia uteroplacentaria se producirían cambios adaptativos encaminados a garantizar la supervivencia pero que pueden producir alteraciones permanentes en la estructura y la función de determinados órganos y sistemas y condicionar un riesgo aumentado de padecer enfermedad metabólica o cardiovascular años más tarde.

Estos mecanismos adaptativos están regulados por mecanismos hormonales, entre los que los corticoides parecen jugar un papel clave. A su vez esos mecanismos producen alteraciones en el eje GH/IGF-1 que pueden explicar, al menos en parte, la resistencia insulínica y la hipertensión arterial posteriores³³. Aunque en animales de experimentación con bajo peso al nacimiento encontramos hiperleptinemia y, sorprendentemente, hiperfagia —lo que sugiere una resistencia a la leptina— la significación de la hiperleptinemia que encontramos en los recién nacidos de bajo peso es desconocida, aunque será objeto de investigaciones futuras³⁴.

Todos los estudios citados hasta ahora hacen referencia a bajo peso al nacimiento pero en recién nacidos a término, la pregunta que flotaba en el ambiente era saber si el mismo fenómeno se reproduciría en los prematuros (RNPT). En los últimos cinco años se han publicado varios trabajos en los que se demuestra que este grupo de pacientes ya en la edad juvenil presentan tasas de resistencia a la insulina y de intolerancia hidrocarbonada, y de hipertensión arterial superiores de forma significativa a la de los nacidos a término^{35,36}. Este hecho hace que el grupo de RNPT, muy superior al de los bajos peso al nacimiento, pueda considerarse también de riesgo para en desarrollo de ECV en la edad adulta.

A nivel molecular esos cambios adaptativos se reflejan en cambios transcripcionales en las rutas metabólicas y del crecimiento. Algunos de estos cambios se obtienen mediante la modificación de la regulación epigenética de los genes³⁷. Se habla de “epigenética” para referirse a cambios estructurales en los genes que no alteran la secuencia de nucleótidos. La herencia epigenética se define como el proceso biológico que regula los cambios heredables en la expresión génica sin alterar la secuencia de DNA³⁸. Existen cuatro tipos de

herencia epigenética: Metilación de DNA, remodelación de cromatina, imprimación genómica y cambios estructurales de la cromatina. Su revisión se escapa de los objetivos de este trabajo^{39,40}.

Además, los estudios epidemiológicos sugieren que los efectos de la programación fetal no se limitan exclusivamente a la primera generación y que esos mecanismos epigenéticos pueden ser los responsables, al menos en parte, de esa herencia transgeneracional no genómica⁴¹.

Otro posible mecanismo tendría que ver con el metabolismo energético en la mitocondria. La mitocondria juega un papel clave en el metabolismo celular, mayor aún en células con elevados requerimientos energéticos. Las células β del páncreas precisan gran cantidad de ATP para permitir que la glucosa estimule la secreción de insulina. En casos de crecimiento intrauterino retardado se produce un aumento en las especies reactivas del oxígeno (ROS) en el feto, que unido a una baja concentración de oxígeno ocasionaría una alteración en la cadena transportadora de electrones que a su vez estimularía la producción de ROS. El daño oxidativo de estos radicales libres no sólo lesiona a la mitocondria sino también a las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos intracelulares. En el caso de las células β se altera gravemente su función y puede llegar a estar comprometida su supervivencia⁴². El resultado final es una intolerancia a los hidratos de carbono o incluso una diabetes.

>>PROGRAMACIÓN METABÓLICA EN EL PERIODO POSTNATAL INMEDIATO

Es importante reconocer que los periodos críticos del desarrollo de órganos y tejidos no se terminan con el nacimiento, se prolongan a lo largo del periodo postnatal inmediato. Por lo tanto, los estímulos nutricionales recibidos en este periodo sensible son también claves para inducir cambios en la programación metabólica. Lo que ocurre en los primeros meses de vida puede ser clave para la situación nutricional a lo largo de toda la vida. Los estudios experimentales realizados en ratas así lo demuestran: la alimentación con leche enriquecida en hidratos de carbono en las primeras semanas de vida ocasiona hiperinsulinemia que explica la hiperfagia y la tendencia a la obesidad en estos

animales; pero también ocasiona alteraciones en el sistema nervioso autónomo que regula la secreción de insulina. Trasladando estos supuestos al ser humano, ¿explicarían estos cambios en la alimentación del lactante —abandono de la lactancia materna e introducción precoz de la alimentación complementaria— la epidemia actual de obesidad infantil y juvenil⁴³. Veremos, a continuación, algunos datos obtenidos de series amplias y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años. Nos centraremos en dos aspectos, los que relacionan el tipo de alimentación con el desarrollo posterior de obesidad y comentaremos brevemente sobre el papel modulador de la vitamina D con respecto a la enfermedad posterior.

1. Papel de la ingesta adecuada de vitamina D durante el embarazo y el periodo de lactancia

1.1 Ingesta materna de vitamina D durante el embarazo y sibilancias (asma) en la infancia temprana

La prevalencia de asma se ha casi triplicado en los últimos 30 años, iniciándose en la mayoría de las veces en la edad infantil. El asma tiene su origen multifactorial, aunque en los últimos años varios estudios se han dirigido hacia la búsqueda de factores dietéticos en su origen. Estudios realizados en Estados Unidos⁴⁴ y en Europa⁴⁵ han demostrado que cuando se comparan los quintiles de embarazadas con mayor ingesta de vitamina D con las menor ingesta, disminuye de forma significativa el riesgo de padecer sibilancias de repetición (OR: 0,35, IC 95% 0,25-0,62). Esta diferencia persiste cuando se controlan diversos factores potencialmente confusores (ingesta de pescado o de frutas y verduras, suplementación durante la infancia, etc.). Se desconoce cómo afecta la vitamina D a los pulmones, aunque algunas investigaciones recientes sugieren por ejemplo la asociación de diversos polimorfismos del gen del receptor de vitamina D y la enfermedad pulmonar obstructiva. Otros autores proponen mecanismos distintos como la modulación de las células presentadoras del antígeno (como los macrófagos) y la generación de células T reguladoras que expresan potencialmente inhibidores de antígenos (IL-10 y TGF- β) y la capacidad de inhibir potencialmente la activación de células T antígeno-específicas.

1.2 Suplementación con vitamina D en la infancia y riesgo de diabetes tipo 1

Varios estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas han encontrado que la suplementación con vitamina D durante los primeros meses de vida tienen un efecto protector frente al desarrollo de diabetes tipo 1. (OR: 0,71, IC 95% 0,60 a 0,84)⁴⁶.

2. Relación de la alimentación en el periodo postnatal y desarrollo de obesidad.

Tres meta-análisis de estudios observacionales han encontrado que el riesgo de obesidad en la edad escolar es un 15-25% inferior en los niños que habían sido alimentados con lactancia natural frente a los que recibieron una fórmula infantil⁴⁷⁻⁴⁹. La tendencia a una menor incidencia de obesidad en el niño amamantado se puede observar ya antes de la edad escolar⁵⁰. Se han elevado numerosas hipótesis para justificar esa diferencia que van desde las diferencias en el contenido en nutrientes y en sustancias no nutritivas como los factores bioactivos, hasta el modo mismo de alimentarse, la forma de succionar o las interacciones entre la madre y su hijo.

Una ganancia rápida de peso en los primeros seis meses de vida se correlaciona con el porcentaje de masa grasa y de perímetro de la cintura en la adolescencia. Esta correlación no se encuentra con la ganancia relativa de peso en el segundo semestre de vida⁵¹. Es bien conocido que la ganancia media de peso en lactantes que reciben una fórmula infantil es superior a la de los que son amamantados sobre todo en dos momentos: las primeras dos semanas de vida y a partir de 3er mes. No resulta difícil intentar enlazar estos dos hallazgos.

Como consecuencia de estos estudios se ha realizado en Europa un ambicioso proyecto que estudia la influencia del empleo de una fórmula infantil de bajo contenido proteico en la aparición de sobrepeso y obesidad. En el estudio, realizado en 1000 lactantes de cinco países europeos, se encontró que un contenido más elevado de proteína en la fórmula infantil se asocia a un peso superior a los dos años de edad⁵². Es interesante suponer que disminuyendo el aporte proteico durante el periodo de lactante se puede

conseguir reducir el riesgo de obesidad y sobrepeso posteriores⁵³. Algunos de estos hallazgos son motivo suficiente para revisar las recomendaciones y políticas sobre la composición de las fórmulas infantiles. A la vista de los resultados presentados también está en discusión cuál es la alimentación óptima para el lactante con bajo peso al nacimiento y la alimentación de los prematuros. Una ganancia ponderal rápida en el periodo postnatal se asocia a un incremento en la resistencia insulínica ya en periodo de lactante, con consecuencias hoy por hoy imprevisibles⁵⁴.

A pesar de estas hipótesis provocadoras y las consecuencias que sobre la salud pública podría tener la opción por determinadas intervenciones nutricionales en el primer año de vida queda mucho camino por recorrer. Otros estudios longitudinales de seguimiento no han podido predecir el grado de adiposidad en la edad adulta a partir del peso al nacimiento o de la ganancia ponderal durante el periodo de lactante⁵⁵.

3. Relación de la alimentación en el periodo postnatal y otros factores de riesgo cardiovascular.

Conocemos por los trabajos de la programación fetal que existe una asociación entre peso al nacimiento y presión arterial. Ben-Shlomo et al. consiguieron mostrar que también existe una asociación entre mayor ganancia de peso y longitud en el periodo postnatal inmediato y mayor presión arterial sistólica al llegar a la edad adulta⁵⁶.

Una revisión sistemática publicada recientemente encuentra una asociación negativa entre niveles de colesterol total en la edad adulta y lactancia materna. De tal manera que los lactantes que recibieron lactancia materna tenían una disminución leve de los niveles de colesterol total después (diferencia media -0,04 mmol/L, IC 95%: -0,08, 0,00 mmol/L), más significativa en los que recibieron lactancia materna exclusiva (diferencia media -0,15 mmol/L; IC 95%: 0,23, -0,06 mmol/L)⁵⁷.

A lo largo de este trabajo hemos pretendido mostrar la importancia de la nutrición en los periodos críticos del desarrollo. La desnutrición en esas etapas no sólo tiene repercusiones inmediatas (por ejemplo, la mayor morbimortalidad de los recién nacidos de bajo peso) sino que su

influencia persiste a lo largo de la vida del individuo. Su respuesta adaptativa a un ambiente adverso resulta en un riesgo aumentado de enfermedad crónica, fundamentalmente enfermedad cardiovascular, en la vida adulta. Si bien es cierto que estamos en mantillas en lo que se refiere a nuestra capacidad de influir sobre la situación nutricional del feto, se nos plantean interesantes ámbitos de investigación: la valoración nutricional del feto, incluyendo factores dinámicos como por ejemplo la medida de flujos sanguíneos, la modificación o la adecuación de las recomendaciones dietéticas para la embarazada, etc. Mayor capacidad de actuación se da en el periodo postnatal inmediato. La promoción de la lactancia materna prolongada, el retaso en la introducción de la alimentación complementaria, la revisión a la baja de la carga proteica en el primer año de vida, la modificación de las fórmulas infantiles a la luz de estos descubrimientos, etc. son pasos reales sobre los que camina la Pediatría de hoy. (tabla 2) Quizá para hacer cierta

TABLA II.

- Es preciso avanzar en el conocimiento del crecimiento fetal y los factores que en él intervienen.
- El crecimiento fetal de la propia madre y su dieta y composición corporal antes y durante el embarazo juegan un papel clave en la programación de la salud futura de sus hijos. Pero todavía carecemos de suficientes datos clínicos para recomendar cambios en las recomendaciones alimentarias a las embarazadas.
- La alimentación de los primeros meses de la vida del niño tiene repercusiones para toda su existencia.
- Es necesaria una promoción activa de la lactancia materna.

la frase “El pediatra no sólo es el médico de los niños, sino también el primer puntal para el adulto sano”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 341-54.
2. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LD, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 199-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
3. Martínez-Vizcaíno V, Sánchez López M, Moya Martínez P, Solera Martínez M, Notario Pacheco B, Salcedo Aguilar F, Rodríguez-Artalejo F. Trends in excess weight and thinness among Spanish schoolchildren in the period 1992-2004: the Cuenca study. *Public Health Nutr* 2009; 12:1015-8.
4. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007; 150: 12-7.
5. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Relationship of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2005; 115: 22-7.
6. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357: 2329-37.
7. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 2371-9.
8. Ludwig DS. Childhood obesity. The shape of things to come. *N Engl J Med* 2007; 357: 2325-7.
9. McClellan R, Novack D. Fetal nutrition: how we become what we are. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 233-44.
10. Barker DPJ. Fetal programming: influences on development and disease in later life. NIH Monograph Series. New York. Marcel Dekker, 2000.
11. Solomons NN. Developmental origins of health and disease: concepts, caveats, and consequences for public health nutrition. *Nutr Rev* 2009 67 (suppl 1): S12-S16.
12. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991; 156: 38-50.
13. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments. The long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005; 81: 51-9.

14. Zeisel SH. Epigenetic mechanism for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (suppl) : 1488S-93S.
15. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 1-16.
16. Rai D, Larson B. Driving research in infant and children's nutrition: a perspective on industry. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (suppl): 1S-3S.
17. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; i: 1077-81.
18. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 322: 949-53.
19. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 2009; 26: 1-14.
20. Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1344S-52S.
21. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to Birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 14: 935-41.
22. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300: 2886-97.
23. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics* 2008; 121: 570-4.
24. Torrens C, Hanson MA, Gluckman PD, Vickers MH. Maternal undernutrition leads to endothelial dysfunction in adult male rat offspring independent of postnatal diet. *Br J Nutr* 2008; 20: 1-7.
25. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 322-7..
26. Lussana F, Painter RC, Ocke MC, Buller HR, Bossuyt PM, Roseboom TJ. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1648-52.
27. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metabol Disord* 1999; 23: S1-107.
28. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 726-30.
29. Ortega FB, Labayen I, Ruiz JR, et al. Are muscular and cardiovascular fitness partially programmed at birth? Role of body composition. *J Pediatr* 2009; 154: 61-6.
30. Lawlor DA, Cooper AR, Bain C, et al. Associations of birth size and duration of breast feeding with cardiorespiratory fitness in childhood: findings from the Avon Longitudinal Study for Parents and Children (ALSPAC). *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 411-22.
31. Caballero B. Obesity as a consequence of under-nutrition. *J Pediatr* 2006; 149: S97-S99.
32. Huang JS, Lee TA, Lu MC. Prenatal programming of childhood overweight and obesity. *Matern Child Health* 2007; 11: 461-73.
33. Setia S, Sridhar MG. Changes in GH/IGF-1 axis in intrauterine growth retardation: consequences of fetal programming? *Horm Metab Res* 2009 (en prensa)
34. Huang J. Prenatal programming of obesity by fetal malnutrition: a role of leptin. *Nutrition Bytes* 2005; 10: 1-5.
35. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delamarre-Van de Wall H. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008; 122: 313-21.
36. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007; 356: 2053-63.
37. Simmons RA. Developmental origins of adult disease. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 449-66.
38. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007; 61: 5R-10R.
39. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KMK. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG* 2008; 115: 158-68.
40. Cutfield WS, Hofman PL, Mitchell M, Morison IM. Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease? *Pediatr Res* 2007; 61: 68R-75R.

41. Zambrano E. Los mecanismos transgeneracionales en el desarrollo de la programación de las enfermedades metabólicas. *Rev Invest Clin* 2009; 61: 41-52.
42. Jones RH, Ozanne SE. Fetal programming of glucose-insulin metabolism. *Mol Cel Endocrinol* 2009; 297: 4-9.
43. Srinivasan M, Patel MS. Metabolic programming in the immediate postnatal period. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 146-52.
44. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788-95.
45. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853-9
46. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512-7.
47. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breastfeeding and childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1247-56.
48. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 397-403.
49. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 1367-77.
50. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet* 2002; 359: 2003-4.
51. Chomtho S, Wells JCK, Williams JE, Davies PSW, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1776-84.
52. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to 2 years: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1836-45.
53. Koletzko B, von Kries R, Closa Monasterolo R, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (suppl): 1502S-8S.
54. Regan FM, Cutfield WS, Jeffreis C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics* 2006; 118: 1943-9.
55. McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD, Ben-Shlomo Y. Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 907-13.
56. Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD. Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension* 2008; 52: 638-44.
57. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 305-14.