1

Volumen 64 *Enero-Febrero 2008*

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

NÚMERO MONOGRÁFICO

"Sobrepeso y obesidad en la infancia y la adolescencia"

Sumario

9 EDITORIAL
M. Hernández Rodríguez

ORIGINALES

10 **Neurorregulación de la obesidad**
J.A. Chowen, L.M. Frago

20 **Aspectos endocrinológicos del adipocito**
V. Barrios, G.Á. Martos-Moreno, J. Argente

27 **Aspectos epidemiológicos del sobrepeso y obesidad infantil en España**
L. Serra-Majem, I. Bautista-Castaño

35 **Complicaciones de la obesidad**
J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana

41 **Medidas preventivas en la obesidad infantil**
L.A. Moreno, G. Bueno, S. Bel, M. Bueno

46 **Estrategias terapéuticas actuales en la obesidad infantil**
G.Á. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente

56 **Mecanismos de acción del ácido linoleico conjugado (CLA) en el control del sobrepeso**
A. Palou

74 **Aspectos de seguridad del ácido linoleico conjugado, con especial relevancia en la infancia**
A. Anadón Navarro

89 **Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y en el adolescente obesos**
M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

94 **Efectos del yogur enriquecido con isómeros del ácido linoleico conjugado, sobre resistencia a la insulina en adolescentes obesos**
B. Bonet Serra, A. Quintanar Rioja, M. Viana Arribas, E. Iglesias-Gutiérrez, G. Varela-Moreiras

EPÍLOGO

101 **Obesidad en la infancia y la adolescencia: estado actual en España**
J. Argente

104 IN MEMORIAM

106 CRÍTICA DE LIBROS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Enero - Febrero 2008

Volumen 64 - Número 1

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

Vocales
Ángel Ballabriga Aguado
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

CONSEJO DE REDACCIÓN
Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José Mª Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José Mª Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2008 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
http://www.ergon.es

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad
6 números al año

Suscripción anual
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Enero - Febrero 2008

Volumen 64 - Número 1

NÚMERO MONOGRÁFICO

"Sobrepeso y obesidad en la infancia y la adolescencia"

Sumario

9 EDITORIAL
M. Hernández Rodríguez

ORIGINALES

10 **Neurorregulación de la obesidad**
J.A. Chowen, L.M. Frago

20 **Aspectos endocrinológicos del adipocito**
V. Barrios, G.Á. Martos-Moreno, J. Argente

27 **Aspectos epidemiológicos del sobrepeso y obesidad infantil en España**
L. Serra-Majem, I. Bautista-Castaño

35 **Complicaciones de la obesidad**
J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana

41 **Medidas preventivas en la obesidad infantil**
L.A. Moreno, G. Bueno, S. Bel, M. Bueno

46 **Estrategias terapéuticas actuales en la obesidad infantil**
G.Á. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente

56 **Mecanismos de acción del ácido linoleico conjugado (CLA) en el control del sobrepeso**
A. Palou

74 **Aspectos de seguridad del ácido linoleico conjugado, con especial relevancia en la infancia**
A. Anadón Navarro

89 **Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y adolescente obesos**
M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

94 **Efectos del yogur enriquecido con isómeros del ácido linoleico conjugado, sobre resistencia a la insulina en adolescentes obesos**
B. Bonet Serra, A. Quintanar Rioja, M. Viana Arribas, E. Iglesias-Gutiérrez, G. Varela-Moreiras

EPÍLOGO

101 **Obesidad en la infancia y la adolescencia: estado actual en España**
J. Argente

104 IN MEMORIAM

106 CRÍTICA DE LIBROS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

January - February 2008

Volume 64 - Number 1

MONOGRAPHIC ISSUE

"Overweightness and obesity in childhood and adolescence"

Contents

9 EDITORIAL
M. Hernández Rodríguez

ORIGINALS

10 **Neuroregulation of obesity**
J.A. Chowen, L.M. Frago

20 **Endocrinological features of the adipoctye**
V. Barrios, G.Á. Martos-Moreno, J. Argente

27 **Epidemiological features of overweightness and childhood obesity in Spain**
L. Serra-Majem, I. Bautista-Castaño

35 **Complications of obesity**
J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana

41 **Preventive measures in childhood obesity**
L.A. Moreno, G. Bueno, S. Bel, M. Bueno

46 **Current therapeutic strategies in childhood obesity**
G.Á. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente

56 **Conjugated linoleic acid (CLA) action mechanisms in the control of overweightness**
A. Palou

74 **Safety features of conjugated linoleic acid, with special importance in childhood**
A. Anadón Navarro

89 **Use of conjugated linoleic acid (CLA) in the obese child and adolescent**
M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

94 **The effects of yogurt with isomer enriched conjugated linoleic acid on insulin resistance in obese adolescents**
B. Bonet Serra, A. Quintanar Rioja, M. Viana Arribas, E. Iglesias-Gutiérrez, G. Varela-Moreiras

EPILOGUE

101 **Overweightness and obesity in childhood and adolescence: current status in Spain**
J. Argente

104 IN MEMORIAM

106 BOOKS

La obesidad es el cuadro clínico de malnutrición más importante en el niño y adolescente en los países desarrollados e incluso en determinados grupos sociales de los países en vías de desarrollo, en los que coexiste con la malnutrición energético-proteica y otro tipo de carencias.

Constituye el arquetipo de enfermedad o proceso multifactorial, que se asocia a comorbilidades importantes ya en la edad pediátrica y, sobre todo, es un factor de riesgo muy importante de una serie de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y determinados tipos de tumores en la edad adulta.

Precisamente esta etiología multifactorial, en la que el sustrato genético interactúa y es modulado por una serie de factores extragenéticos, que favorecen la perturbación de la homeostasis energética, hace que los intentos preventivos y terapéuticos no logren el éxito que se ha podido obtener en la prevención y tratamiento de otras alteraciones nutricionales o metabólicas de etiología unifactorial y sigue siendo necesario hacer nuevos ensayos para aclarar las numerosas incógnitas que aún persisten, tanto en el plano básico como en la valoración clínica y estrategia terapéutica.

En la investigación básica son destacables los estudios en modelos animales y en humanos que, a través de complejos estudios de nutrigenética, nutrigenómica, proteonómica y metabolómica, han permitido conocer cada día un poco mejor el complejo entramado de los genes que regulan el balance energético y la interrelación de estructuras del sistema nervioso central con los genes y receptores del tejido adiposo, cuya estructura y funciones biológicas se han ampliado hasta el punto de que ha dejado de ser exclusivamente el núcleo de la reserva energética del organismo y se ha transformado en un complejo endocrino-metabólico que, mediante una amplia serie de sustancias (adipokinas) con actividad autocrina, paracrina y endocrina, interviene activamente en la regulación de su propio metabolismo y del conjunto de las estructuras reguladoras de la ingesta, transformación y actividad de los componentes de los alimentos, tanto de los nutrientes como de todos aquellos que, sin tener actividad nutricional, intervienen en la expresión de los genes y los productos codificados por éstos.

Sobre estas bases se ha ido configurando y precisando la etiopatogenia, los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y sus complicaciones metabólicas más importantes; entre ellas, la resistencia a la insulina, los cambios en el lipidograma y sus consecuencias clínicas: diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y esteatohepatitis. En ellas se fundamentan, además, los renovados ensayos de prevención y tratamiento que intentan aprovechar los conocimientos de los perfiles genético y metabólico de cada paciente y su respuesta a determinado tipo de sustancias para ir avanzando en el camino de la denominada "nutrición o terapéutica dietética personalizada".

En este número monográfico, un grupo de autores de reconocido prestigio, acreditado por una amplia serie de publicaciones en revistas internacionales del máximo nivel, van a actualizar los fundamentos básicos del sobrepeso y la obesidad en el niño y los principales avances clínicos, empezando por un análisis riguroso de la epidemiología, las complicaciones, los programas preventivos y terapéuticos, dedicando la parte final a una exposición detallada de los mecanismos de acción, la tolerancia y los resultados terapéuticos del ácido linoleico conjugado, cuyo uso en pediatría se encuentra aún en una etapa experimental.

A todos ellos, y en particular al Profesor Argente como coordinador, quiero felicitarles y agradecerles sinceramente, en nombre propio y como Director de *Revista Española de Pediatría*, su valiosa colaboración.

Prof. M. Hernández Rodríguez
Director

Neurorregulación de la obesidad

J.A. Chowen, L.M. Frago

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB06/03) Instituto Salud Carlos III, Madrid

RESUMEN

Debido al rápido aumento de la incidencia de obesidad en los países desarrollados con el consiguiente riesgo para la salud, también han aumentado los fondos dedicados a la investigación biomédica y al desarrollo de medicinas en el área del metabolismo y el apetito. Esto ha aumentado dramáticamente el conocimiento del control neuroendocrino de estos mecanismos. Los primeros estudios que aparecieron en la literatura describiendo al hipotálamo como un órgano fundamental en el control del peso corporal y el apetito son de hace 60 años. Actualmente conocemos algunas de las poblaciones neuronales y las conexiones implicadas en este proceso. La presente revisión describe brevemente las poblaciones neuronales más importantes relacionadas con el control metabólico, como son las del neuropéptido Y y las de pro-opio-melanocortina y sus interconexiones. Asimismo, se discute algunos de los factores centrales que recientemente han sido descritos como necesarios para un ajuste fino del sistema metabólico como son los endocanabinoides. Finalmente, se discute cómo los cambios en el ambiente local durante el desarrollo prenatal o neonatal podrían influir posteriormente en el sistema neuroendocrino del adulto haciéndolo más susceptible de padecer obesidad.

Palabras Clave: Obesidad; Neurorregulación; Neuropéptidos.

ABSTRACT

Due to the rapidly increasing incidence of obesity in developing countries and the associated health risks, funding for biomedical research and drug development in the area of metabolism and appetite has also increased considerably. This has added dramatically to our understanding of the neuroendocrine control of these mechanisms. It has been over 60 years since the first descriptions of the hypothalamus being a fundamental player in the control of body weight and appetite appeared in the scientific literature. We now know some of the important neuronal populations and connections involved in this process. This review will briefly describe some of the most important neuronal populations involved in metabolic control, such as hypothalamic neuropeptide Y and proopiomelanocortin producing neurons, and their interconnections. We will also discuss briefly some of the central factors that have more recently been drawn to the forefront as being important for fine-tuning the metabolic system, such as the endogenous cannabinoids. Finally, we will briefly discuss how during prenatal or neonatal development changes in the local environment could have lasting influences on the neuroendocrine system in the adult animal, making it more susceptible to becoming overweight.

Key Words: Obesity; Neuroregulation; Neuropeptide.

Correspondencia: Dra. Julie A. Chowen. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. 28009 Madrid
E-mail: jachowen@telefonica.net
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):10-19

INTRODUCCIÓN

El término obesidad se puede definir de muchas formas. En términos prácticos se puede decir que la obesidad es la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo hasta el punto de que es dañina para el individuo. En un paradigma clínico o de investigación, utilizando el índice de masa corporal (IMC), calculado como peso en kg/altura en cm^2 se considera obesidad si es superior a 30. Sin embargo, al utilizar el IMC deberían tenerse en cuenta otros factores tales como la edad, el sexo o la musculatura. El índice más exacto de obesidad puede ser considerado como el porcentaje de grasa corporal, sin embargo, para realizar estas medidas sería necesario utilizar técnicas tales como tomografía computarizada (escáner TC/TAC), imágenes por resonancia magné-

tica (IRM/RMN) y medidas por absorción de rayos X con energía dual (DXA, en inglés), que son muy caras lo que hace que no se empleen de manera rutinaria.

Sin embargo independientemente de cómo se defina el término obesidad, lo que está totalmente aceptado es que la incidencia de la obesidad está aumentando rápidamente tanto en el mundo desarrollado como en los países en vías de desarrollo. Esta pandemia pública ha hecho de la obesidad, incluyendo la causa de este rápido incremento y las medidas de detenerlo, una de las áreas de investigación biomédica más activas. La explicación más simple para la acumulación de grasa corporal es que el cuerpo tiene un balance de energía positivo, esto es, que se está usando menos energía de la que se está introduciendo en el cuerpo y esta energía se acumula como grasa para un consumo posterior. El cambio de vida, con acceso a comidas ricas en calorías y una reducción de la actividad física, se perfila como una causa importante de este dramático incremento de la obesidad. Estos factores obviamente juegan un papel fundamental en este fenómeno; sin embargo a medida que avanza la investigación en este campo, se hace más evidente que existen otros factores con importantes efectos sobre el metabolismo y la capacidad de utilizar o almacenar la energía.

La genética juega una función importante en determinar el metabolismo basal de una persona, además de su capacidad de utilizar eficazmente la energía. Así, dos personas de talla idéntica que reciben la misma dieta calórica y se les hace realizar el mismo ejercicio físico, ganarán o perderán peso de manera distinta dependiendo de su fondo genético. En diversos estudios, se ha determinado que la dotación genética contribuye hasta un 40-60% de la capacidad de una persona de convertirse en obeso. Sin embargo, es obvio que la genética de la población en general no ha cambiado tan rápidamente como nuestro incremento de peso. Por tanto, aunque la genética determinará parcialmente nuestra respuesta al cambio de dieta y de ejercicio físico experimentados en los últimos años, no puede explicar completamente el rápido aumento de peso observado en muchas poblaciones. De hecho, el fondo genético de la población cambia mínimamente de generación en generación, lo que sugiere que pudieran existir causas epigenéticas o ambientales en el fenómeno de la obesidad.

El ambiente prenatal y el peripuberal se sabe ahora que contribuyen a las características metabólicas que tendrá más adelante un individuo. Una hipótesis es que según se desarrolla un feto o un neonato, la exposición a concentraciones diferentes de hormonas influyen en el desarrollo de un sistema neuroendocrino haciéndolo más o menos eficiente en el uso de la energía. Por tanto, influyen hormonas como la leptina, producida por el tejido adiposo con influencia en el crecimiento y desarrollo neuronal, si sus niveles son elevados, como ocurre en madres obesas, esto podría influir en las conexiones neuronales que constituyen los circuitos que controlan el metabolismo. Se piensa que este escenario posiblemente esté relacionado con el rápido aumento de la obesidad o de la capacidad de convertirse en obeso de una generación a la siguiente.

SISTEMA NEUROENDOCRINO CENTRAL

Aunque son una multitud de factores los que están implicados en la regulación del apetito y la adiposidad, el peso corporal permanece relativamente constante independientemente de cambios en la ingesta y el gasto energético. Sólo cuando las pequeñas diferencias del índice gasto energético/ingesta se integran a lo largo de períodos largos de tiempo, se produce un aumento de adiposidad. Durante la última década, se ha identificado una red compleja de sistemas de señalización compuesto de hormonas, neuropéptidos y metabolitos implicados en la regulación de la obesidad. Más aún, existen evidencias de peso que sugieren que la causa primaria de acumulación periférica de grasa podrían ser modificaciones en el sistema nervioso central (SNC)[1,2].

La primera vez que se relacionó al hipotálamo con el control del peso corporal fue hace 60 años[3] cuando se realizaron unos estudios en los que demostraron que la lesión del hipotálamo ventromedial produce hiperfagia y obesidad. Unos pocos años más tarde, lesiones en el hipotálamo lateral mostraron una disminución del apetito[4]. De hecho, el hipotálamo juega un papel primario en la recogida e integración de las señales metabólicas, sin embargo, otras áreas cerebrales, en particular el tronco cerebral, está también acoplado a sistemas que modulan la ingesta y el peso corporal[5]. Debido a la gran atención que este sistema fisiológico ha recibido en los últimos años, la lista de neuropéptidos, neurotransmisores y señales periféricas implicadas en el control metabólico ha aumentado rápidamente haciendo este sistema muy complejo e interesante.

EL HIPOTÁLAMO

Los núcleos hipotalámicos más estrechamente asociados a la ingesta y al peso corporal son el *Arcuatus* (ARC), paraventricular (PVN), dorsomedial (DMN), el hipotálamo ventromedial (VMH) y el hipotálamo lateral (LH)[5,6]. El ARC contiene dos poblaciones neuronales fundamentales para el control metabólico. Una de ellas estimula la ingesta a través de la liberación del neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con agouti (AgRP)[7], mientras que la otra población de neuronas inhibe el estímulo orexigénico mediante la liberación de los neuropéptidos pro-opio-melanocortina (POMC) y el tránscrito regulado por cocaína y anfetamina (CART)[8]. Ambos sistemas son dianas directas de las señales metabólicas periféricas y de señales hormonales ya que el ARC está en estrecha proximidad con la eminencia media, una región fuera de la barrera hemato-encefálica permitiendo que las señales alcancen estas neuronas de una manera eficiente[9].

Las neuronas hipotalámicas de POMC están implicadas en la disminución del peso corporal y el aumento del gasto energético mediante la producción de la hormona estimuladora de los melanocitos (α-MSH), un producto peptídico resultante del corte de la proteína precursora de POMC. Este péptido se une a una familia de receptores de melanocortina, en especial al número 4 (MC4R), que está muy expresado en el PVN y está íntimamente implicado en el control metabólico[10]. Muchas neuronas de POMC del ARC también producen CART, un potente inhibidor del apetito y la síntesis de esta proteína se modula en respuesta a la ingesta.

El NPY es la señal orexigénica endógena más potente descrita en varias especies de mamíferos. Los niveles de NPY hipotalámicos aumentan con el ayuno y disminuyen tras la ingesta[12]. Además, la administración intracerebroventricular *(i.c.v.)* de NPY reduce el gasto energético y aumenta los niveles de insulina, independientemente de la ingesta[13]. Muchas neuronas de NPY en el ARC co-expresan AgRP. Niveles elevados de AgRP conducen a obesidad probablemente a través de sus acciones como antagonista de los receptores MC4R. No solamente el sistema NPY/AgRP antagoniza las células de melanocortina anorexigénicas, a través de MC4R, sino que también inhibe directamente las neuronas de POMC a través de NPY y del neurotransmisor inhibidor GABA. Esta interacción anatómica unidireccional entre NPY/AgRP y POMC es importante puesto que provee de la inhibición tónica de las células POMC cuando las neuronas de NPY/AgRP están activas y pueden ayudar a explicar por qué el circuito de la ingesta promueve más el hambre que la saciedad.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es un importante regulador de la ingesta y del gasto energético, al menos en parte por ser una mediadora de la señalización de la leptina en el hipotálamo. Las neuronas productoras de CRH se localizan en el PVN[14] que, como se ha mencionado, es uno de los núcleos hipotalámicos más importantes para la regulación del metabolismo. La administración central de CRH inhibe la ingesta[15] y la leptina aumenta los niveles de ARNm de CRH y la liberación de CRH en el PVN[16]. Además, el efecto saciente de la leptina puede ser atenuado por el pre-tratamiento con un antagonista específico de CRH[17,18].

Al igual que las neuronas de NPY, las neuronas productoras de orexina y galanina exhiben cambios recíprocos en sus actividades en respuesta al ayuno y la re-alimentación[19,20]. Neuronas positivas para galanina están presentes en el PVN, PFH, LH y ARC[21], mientras que las células positivas para orexina se localizan en el LH y en la *zona incerta*[22]. Además, tanto las neuronas de galanina como las de orexina expresan receptores de leptina[22,23], indicando un papel directo en la regulación del metabolismo.

El péptido tipo galanina (GALP) es un neuropéptido de 60 aminoácidos aislado inicialmente del hipotálamo porcino a partir de su capacidad para unirse y activar los receptores de galanina *in vitro*[25]. La expresión de GALP en el SNC está confinada al ARC, eminencia media y neurohipófisis[26]. Estudios de doble marcaje en rata y macaco han demostrado que la mayoría (85%) de las neuronas de GALP co-expresan Ob-R[27,28]. La administración de GALP aumenta la ingesta y el peso corporal[29]. Otros posibles mecanismos de acción sobre el metabolismo para este péptido son posibles porque GALP se co-expresa con a-MSH[30] y el receptor-1 de orexina[31] en algunas neuronas del ARC.

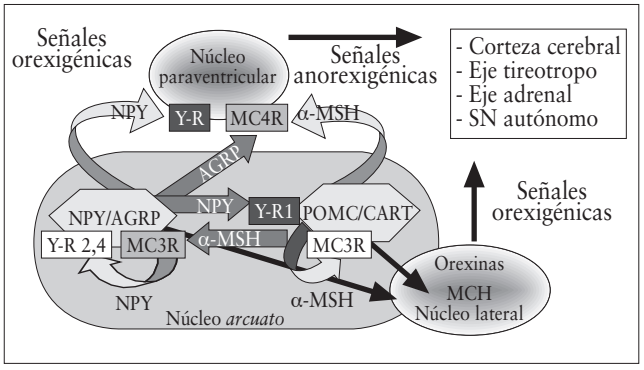

FIGURA 1. Representación esquemática de los núcleos hipotalámicos involucrados en el control metabólico y sus interconexiones.

Algunos neurotransmisores clásicos están también implicados en el control del balance energético a nivel del hipotálamo. Las acciones de neurotransmisores clásicos como la serotonina y la acetilcolina sobre el control de la ingesta puede ser ejercido a través de la modulación de las neuronas de NPY y/o de POMC. La hipofagia estimulada por la serotonina está mediada principalmente mediante la activación de MC4R[32] y, de hecho, el análogo de serotonina, la fenfluramina que suprime el apetito, parece activar la vía de la melatonina en el ARC[33]. La acetilcolina puede también modular la señalización de la hormona concentradora de melanina (HCM) a través del receptor muscarínico M3[34] y los ratones deficientes en este receptor muestran una reducción de la ingesta y del peso corporal[35].

Desde hace tiempo se asociaba a los cannabinoides con un efecto estimulador del apetito, pero sólo ha sido recientemente cuando se han encontrado las evidencias científicas que dan soporte a esta hipótesis. En 1992, se identificó el primer cannabinoide endógeno, el AEA, también llamado anandamida[36]. A continuación se descubrió un segundo endocannabinoide, el 2-araquidonil glicerol (2-AG)[37]. Ambos compuestos son derivados del ácido araquidónico y se unen a los receptores CB1 y CB2, aunque con diferentes afinidades y eficacia de activación[38]. Los endocannabinoides son mediadores de señalización muy versátiles, implicados en un amplio espectro de procesos fisiológicos reguladores. En el SNC los endocannabinoides pueden actuar como neurotransmisores o como factores autocrinos o paracrinos.

Los endocannabinoides estimulan el apetito de manera dependiente de la dosis a través del receptor CB1 y se piensa que están asociados con un aumento de la motivación para comer. El receptor CB1 se expresa en sistemas peptidérgicos clave, tales como los que producen CRH en el PVN, CART en el núcleo dorsomedial y hormona concentradora de melanina (HCM) y orexinas en el LH-área perifornical[39], indicando la posibilidad de acciones directas en importantes núcleos hipotalámicos implicados en el control metabólico. Sin embargo, el sistema NPY/AgRP en el ARC no parece ser una diana directa de la acción de los endocannabinoides[39,40].

Se ha sugerido que la concentración de endocannabinoides aumenta gradualmente durante los intervalos entre comidas y que cuanto mayor es el intervalo de tiempo entre comidas, mayor es la actividad de los circuitos de endocannabinoides y, como consecuencia, la motivación para comer. Además, la leptina es un fuerte modulador de los niveles de endocannabinoides hipotalámicos[40]. Se ha sugerido que la obesidad está asociada a una sobre-activación crónica del sistema de endocannabinoides en el hipotálamo, que explicaría el comportamiento hiperfágico de los animales sin señalización de leptina. El desarrollo de antagonistas del receptor de CB1 como inhibidores del apetito constituye un área intensa de investigación farmacéutica.

PROYECCIONES INTERHIPOTALÁMICAS

El PVN recibe inervación tanto de las neuronas de NPY/AgRP y POMC como del ARC. La relación entre las fibras de AgRP y α-MSH sobre las neuronas que expresan MC4R en este núcleo se piensa que es una de las más importantes para la regulación metabólica. Desde el PVN se envían eferencias al tronco cerebral, la médula espinal, la corteza y el tálamo, además de a la circulación portal donde las señales pueden alcanzar la hipófisis anterior.

Las neuronas de NPY/AgRP y POMC inervan neuronas del LH y del área perifornical que producen otros neuropéptidos orexigénicos. Uno de ellos es la HCM. Esta hormona estimula la ingesta y disminuye el gasto energético. De hecho, su sobre-expresión da lugar a obesidad y niveles bajos de HCM aumentan el gasto energético y, por tanto, reduce el peso corporal[41,42]. Las neuronas del LH y del área perifornical también producen orexinas A y B (también llamadas hipocretinas 1 y 2) que ejercen sus acciones a través de proyecciones al ARC, PVN y la corteza cerebral[43].

Las neuronas de NPY y de POMC del ARC también envían proyecciones al VMH. Como se mencionó anteriormente, este núcleo hipotalámico expresa receptores MC4R que responden al α-MSH liberado por las neuronas del ARC. La ingesta está inhibida por α-MSH[44]. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés) se expresa en el VMH y su expresión está modulada por la señalización de MC4R, además de por el estado nutricional[44].

La Nesfatina es una proteína descrita recientemente que se expresa en varios núcleos hipotalámicos implicados en el control del apetito[45]. La inyección de nesfatina-1, un fragmento amino-terminal de esta molécula, disminuye el apetito y el bloqueo de esta proteína mediante un anticuerpo específico aumenta la ingesta. Esta proteína puede suprimir el apetito a través del sistema de MSH ya que el fragmento nesfatina-1 requiere el receptor MC4R para inducir saciedad. Además, la expresión de nesfatina está estimulada por MSH.

TRONCO CEREBRAL E INTERCONEXIONES HIPOTALÁMICAS

El hipotálamo y el tronco cerebral tienen interconexiones recíprocas que están implicadas en el apetito y el metabolismo[46,47]. Proyecciones melanocortinérgicas y orexigénicas descendientes del hipotálamo alcanzan el núcleo del tracto solitario (NTS) pero no sólo este núcleo recibe proyecciones hipotalámicas, sino que también contiene neuronas de POMC, de NPY y neuronas que expresan MC4R[48,49].

El NTS también envía proyecciones al hipotálamo, especialmente al PVN, donde se integra tanto la información autónoma como la neuroendocrina. De hecho, este núcleo recibe proyecciones de neuronas de NPY tanto del ARC como del NTS[49]. El NTS, que está próximo al área postrema, una estructura con una barrera hemato-encefálica incompleta, responde eficientemente a señales periféricas, tales como leptina y adiponectica[50,51] de manera similar al ARC.

PLASTICIDAD SINÁPTICA HIPOTALÁMICA

Las interacciones de los circuitos neuronales hipotalámicos implicados en el control metabólico retienen una sustancial plasticidad, incluso durante el período adulto. De hecho, algunos estudios indican que la plasticidad sináptica es un componente clave en la regulación fisiológica de la homeostasia energética. Además, se ha sugerido que en al menos algunas condiciones patológicas esta plasticidad puede estar alterada. De hecho, tanto la leptina como la ghrelina producen rápidos cambios sinápticos sobre las neuronas de NPY y de POMC en el ARC[52]. Sin embargo, estos cambios no son sólo específicos del ARC, ya que tanto el ayuno como la leptina causan cambios sinápticos en las neuronas de orexinas en el LH[52]. Estos cambios en la organización sináptica pueden cambiar el "punto de ajuste" de las neuronas y podrían justificar diferencias en la capacidad o grado de las respuestas a señales específicas.

RETROALIMENTACIÓN HORMONAL PERIFÉRICA EN EL HIPOTÁLAMO

En los últimos años, el tejido adiposo blanco ha pasado de ser considerado como un mero depósito pasivo de energía a ser considerado un órgano activo de producción de numerosos factores implicados en homeostasia energética[53]. Este aspecto se revisa en el capítulo X. La leptina, produci-

da por el tejido adiposo y liberado a la circulación se transporta a través de la barrera hemato-encefálica mediante transportadores específicos[54]. La captura de leptina es máxima en el hipotálamo y existe una relación directa entre el transporte de leptina al cerebro y concentraciones de leptina en suero. Los receptores de leptina se expresan abundantemente en el ARC, DMH y PVN y están presentes en bajo número en otros núcleos hipotalámicos, además de en diferentes áreas del tronco cerebral, incluyendo el NTS[55]. La leptina actúa sobre neuronas de NPY/AgRP y sobre neuronas de POMC /CART en el ARC, suprimiendo los niveles de NPY y AgRP y aumentando los de POMC. Las acciones netas de la leptina incluyen: reducción del apetito, aumento de la oxidación de los ácidos grasos y disminución del contenido de grasa corporal.

Las acciones centrales de otras proteínas producidas por el tejido adiposo, como son la adiponectina y la resistina, son menos claras. Sin embargo, una acción central de la adiponectina no puede ser descartada, ya que la administración *i.c.v.* de este factor produce una disminución de peso por estimulación del gasto energético, aunque no parece tener efecto sobre el apetito[56].

Al igual que la leptina, los niveles séricos de insulina, hormona anabólica que regula los niveles extracelulares de glucosa, cambian de manera paralela a la adiposidad pero, mientras que las concentraciones de leptina no cambian tras la ingesta, los niveles de insulina se elevan rápidamente[57]. La insulina sufre una retroalimentación negativa en el SNC, especialmente a nivel del hipotálamo, informando de un exceso de comida. Al igual que la leptina, la insulina entra al cerebro por un proceso de transporte mediado por receptor de manera proporcional a su concentración en la circulación. Hay receptores específicos de insulina ampliamente distribuidos por el CNS, con una alta concentración en el hipotálamo, especialmente en el ARC[58]. Esta hormona disminuye la ingesta y el peso. Esta acción está mediada al menos parcialmente por la reducción inducida por insulina de NPY y el aumento de POMC en las neuronas del ARC[59].

Los niveles circulantes de ghrelina aumentan poco antes de las comidas y decaen rápidamente tras la ingesta[60], siendo por tanto los cambios en su concentración opuestos a los de insulina y leptina. Este péptido es el ligando endógeno del receptor de los llamados secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS-R1a) expresado en varias áreas del hipotálamo[61], y es un potente estímulo de la ingesta. Las neuronas que expresan ARNm de ghrelina se encuentran también en el hipotálamo en una única distribución adyacente al ARC, DMN y PVN[62]. En el ARC, las neuronas de NPY/AgRP son estimuladas por ghrelina, mientras que las neuronas de POMC son inhibidas[63]. La existencia de ghrelina producida localmente dificulta el entendimiento de si los efectos de la ghrelina sobre las neuronas del ARC se deben a la ghrelina central o a la derivada del sistema digestivo. De todas formas, cuando la ghrelina se administra periféricamente, se activa c-fos solamente en neuronas de NPY/AgRP lo que sugiere que el efecto sobre POMC se ejerce sobre las neuronas de NPY. Las neuronas que expresan ghrelina también proyectan al PVN y al LH, influenciando la actividad de las neuronas que contienen CRH u orexinas.

Otros péptidos de origen digestivo que influyen en el metabolismo son el péptido YY (PYY), el polipéptido pancreático (PP), la colecistoquinina (CKK) y los productos del gen del pre-proglucagón, el péptido similar a glucagón-1 (GLP-1), GLP-2 y oxintomodulina. El PYY lo secretan las células L del intestino distal y sus niveles circulantes aumentan tras las comidas[64]. Este péptido se une a receptores presinápticos Y2 en el ARC para inhibir neuronas de NPY y activar neuronas de POMC. El PP, secretado por el páncreas, tiene también acción inhibidora sobre NPY, resultando en una reducción de la ingesta y el gasto energético[65]. La CCK, producida en el tracto gastrointestinal, reduce la ingesta durante las comidas[66] y sus acciones hipotalámicas están asociadas con la supresión de los niveles de NPY en el PVN y el DMH[67]. El GLP-1 se produce en el intestino delgado y actúa como una señal saciante al menos en parte actuando a nivel del PVN que expresa una gran cantidad de receptores de GLP-1. El GLP-2 se expresa en células enteroendocrinas del intestino e inhibe la secreción de los ácidos gástricos.

SEÑALIZACIÓN RELACIONADA CON LOS NUTRIENTES A NIVEL DEL HIPOTÁLAMO

El acceso al SNC de los ácidos grasos libres (FFAs en inglés) es generalmente proporcional a los niveles plasmáticos de FFAs. Los FFAs ejercen efectos tipo insulina en áreas específicas del cerebro, incluyendo el ARC, posiblemente induciendo la acumulación intracelular de ácidos grasos de cadena larga unidos a acetil-CoA (LCFA-CoA en inglés)[69,70]. La cantidad intracelular de LCFA-CoA resulta del balance entre su formación y utilización, que tiene en cuenta la oxidación lipídica y las vías de síntesis. La cantidad intracelular de LCFA-CoA se considera un índice de la cantidad de nutrientes en la célula. En contraste, la enzima proteína quinasa activada por AMP (AMPK en inglés) es un indicador de insuficiencia de nutrientes. Cuando las células experimentan un aumento del *ratio* AMP/ATP, lo que indica un descenso de combustible energético, la activación de AMPK aumenta la oxidación de sustratos para retornar los niveles de ATP a valores normales. En el hipotálamo, la activación de AMPK aumenta la ingesta y la ganancia de peso[71]. De hecho, la leptina y la insulina inhiben la actividad de la AMPK hipotalámica y la ghrelina la estimula, sugiriendo que este mecanismo puede contribuir a los efectos sobre la alimentación de estas hormonas[71,72]. Un efecto del aumen-

to de actividad de la AMPK es la oxidación de los LCFA-CoA, que contribuye a sus efectos orexigénicos. La actividad de la proteína mTOR *(mammalian target of rapamycin)*, otra enzima sensible a los nutrientes, está implicada en las acciones de la leptina en el hipotálamo y disminuye por acción de la AMPK.

INFLUENCIA DEL DESARROLLO EMBRIONARIO SOBRE EL RIESGO DE OBESIDAD POSTERIOR

Los sucesos que tienen lugar *in utero* se han asociado con la propensión posterior de convertirse uno en obeso. Un peso anormal al nacer está muy ligado con el desarrollo posterior de desórdenes metabólicos como son obesidad y diabetes. Los niños nacidos con pesos anormalmente bajos tienen un riesgo elevado de sufrir sobrepeso más adelante[73,74]. De hecho, tanto la malnutrición por problemas maternos o insuficiencia placentaria como la sobre-nutrición debido a obesidad materna o una excesiva ganancia de peso durante el embarazo[75] se han asociado a obesidad posterior. El tipo de nutrición o la presencia de diabetes, infecciones, inflamaciones, estrés extremo o hipertensión durante el embarazo pueden afectar el estado metabólico y la propensión de la descendencia a ser obesos. Los mecanismos de este fenómeno son actualmente un área muy activa de investigación.

Una propuesta es la hipótesis del "fenotipo de ahorro"[76,77] que sugiere que la malnutrición durante el desarrollo embrionario da lugar a adaptaciones fisiológicas y/o metabólicas que aseguran un adecuado suplemento nutricional a los órganos vitales a expensas de otros órganos. Esto puede resultar en una permanente programación del metabolismo de la descendencia de manera que tienen grandes posibilidades de sobrevivir en un ambiente con poco aporte nutricional. Sin embargo, esto podría tener efectos adversos cuando el individuo está en un ambiente con exceso de nutrientes, de manera que este eficiente metabolismo resulta en un aumento de la obesidad, menor tolerancia a la glucosa y aumento de resistencia a insulina.

Es interesante observar que uno de los cambios más actuales en las sociedades desarrolladas relacionados con el aumento de los problemas metabólicos tales como la diabetes tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico es el aumento del estrés. El estrés prenatal se ha relacionado con alteraciones del peso al nacer, obesidad y alteraciones metabólicas en la vida adulta[78,81]. En ratas, el estrés prenatal reduce, además del peso corporal, el peso de las glándulas adrenales y del páncreas. También es responsable de una disminución de los niveles plasmáticos de corticosterona y de glucosa en los nacidos a término. Las ratas viejas macho estresadas prenatalmente son hiperglucémicas e intolerantes a glucosa y tienen niveles basales de leptina menores. Tras un período de ayuno forzado, los animales estresados prenatalmente ingieren mayor cantidad de comida, por tanto, el estrés prenatal induce cambios a largo plazo del comportamiento ante la ingesta y de la función metabólica que resultaría en un aumento del riesgo de sufrir obesidad y diabetes tipo 2[82]. Este efecto podría estar mediado, al menos en parte, por los niveles de glucocorticoides maternos que están aumentados en respuesta al estrés, ya que un aumento de glucocorticoides implica una disminución del peso al nacer, siendo este efecto diferente dependiendo del sexo[83,84].

La nutrición durante la lactancia también parece afectar al metabolismo del adulto. Estudios en los que se manipula el tamaño de la camada sugieren que los animales criados en grandes camadas, de manera que reciben menos cantidad de comida, tienen menos apetito durante su vida adulta comparándolos con animales criados en una camada pequeña[85]. En estudios con animales adultos se ha sugerido que si de infantes fueron alimentados con leche de fórmula tienen más posibilidades de convertirse en obesos comparándolos con los alimentados con leche materna[86,87]. Aunque este mecanismo de programación se desconoce, podría estar relacionado con los niveles circulantes de leptina que son mayores en los infantes alimentados con leche materna que en los alimentados con leche de fórmula[88,89]. La leptina está en baja concentración en la leche materna pero de manera proporcional a los niveles circulantes de leptina en la madre[89]. En un estudio de Mirrales y cols.[89], se describe una relación inversa entre los niveles de leptina de la leche materna y el peso corporal de los infantes y un aumento de la ganancia de peso durante los primeros 2 años de vida. Otros neuropéptidos implicados son la insulina, la ghrelina, la CCK y el pYY[90]. Algunos de los efectos a largo plazo de estas hormonas pueden ser debidos a la influencia que tienen sobre el desarrollo de las estructuras centrales implicadas en el metabolismo.

INFLUENCIA DEL DESARROLLO SOBRE EL HIPOTÁLAMO NEUROENDOCRINO

El ambiente *in utero* o neonatal afecta a los sistemas neuronales vinculados con el control metabólico en el adulto, modificando el número de neuronas, la co-expresión de neuropéptidos, y su secreción[52,75,91,92] así como las conexiones sinápticas. Recientemente se ha demostrado que la leptina tiene efectos sobre la sinaptogénesis durante el desarrollo y que estos efectos estructurales implican cambios en el metabolismo del animal cuando sea adulto, dependiendo de la cantidad de leptina circulante a la que está expuesto el animal durante un período temprano determinado. Por consiguiente, el incremento de leptina en madres obesas y, dado que atraviesa la barrera placentaria[93], podría influir en el desarrollo fetal del hipotálamo.

Las conexiones hipotalámicas implicadas en el control metabólico se establecen a diferentes tiempos durante el desarrollo[92], indicando que el momento del desbalance nu-

tricional u hormonal tendrá efectos diferenciales sobre el desarrollo de esta región cerebral. Aunque la leptina no parece regular la ingesta y el peso corporal de los neonatos, sí se ha descrito un aumento de los niveles de esta hormona en plasma durante el período posnatal en ratón[94,95] y rata[96,97]. Recientemente se ha confirmado que este aumento de leptina actúa como una señal de desarrollo[94]. La deficiencia de leptina durante este período crítico parece ser la causa de una reducción dramática de la densidad de axones que emanan del ARC para inervar el DMH, PVH y LHA[98]. Tanto las proyecciones de las neuronas de NPY/AgRP y de POMC están afectadas por la deficiencia de leptina. Sin embargo, no todos los componentes de los circuitos de alimentación parecen estar alterados en ausencia de leptina, por ejemplo, vías que se desarrollan antes del aumento de leptina, tales como proyecciones del DMH al PVH.

La ghrelina está involucrada en mecanismos de neuroprotección y proliferación[99,100] y la producción de ghrelina activa por el feto se modifica en respuesta a la ingesta maternal[101] lo que sugiere que la existencia de cambios alimentarios de la madre pueda influir en estos mecanismos y en el número de células hipotalámicas.

La importancia del período neonatal para formar el sistema de control metabólico también se ha comprobado en estudios en los que se destruyen selectivamente las neuronas de NPY/AgRP durante el período neonatal y en el adulto. En estos estudios, cuando estas neuronas se destruyen en el adulto, el animal se vuelve anoréxico, pero esto no ocurre si se hace en el período neonatal[102,103]. Además si se van destruyendo estas neuronas de manera gradual, sólo se consiguen efectos suaves[104]. Sin embargo, aunque en circunstancias normales estas neuronas son críticas para la regulación del peso corporal, debe existir un mecanismo compensatorio todavía desconocido que pueda compensar la pérdida gradual o temprana de esta población celular.

CONCLUSIÓN

Está claro que nuestro conocimiento del control neuroendocrino del apetito y del metabolismo ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, está también claro que este sistema es muy complejo, con numerosos factores y hormonas implicadas y con redundancias que hace imposible en este momento la aplicación de un tratamiento sencillo para la obesidad. Además, el hecho de que el ambiente hormonal y metabólico durante el desarrollo temprano tenga un impacto sobre el establecimiento de las conexiones neuroendocrinas del hipotálamo, aumentando o disminuyendo su capacidad de inducir la acumulación de grasa, indica que para frenar el rápido aumento de obesidad en tantos países, sería necesario establecer programas de salud que incluyeran cuidados prenatales y postnatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. Neuron 1999; 22: 221-32.
2. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000; 404: 661-71.
3. Heatherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 1940; 78: 149-72.
4. Anand BK, Brobeck JR. Localization of feeding center in the hypothalamus of the rat. Proc Soc Exp Biol Med 1951; 11: 323-4.
5. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 2006; 443: 289-95.
6. Arch JR. Central regulation of energy balance: inputs, outputs and leptin resistance. Proc Nutr Soc 2005; 64: 39-46.
7. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. Nat Neurosci 1998; 1: 271-2.
8. Ellacott KL, Cone RD. The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. Recent Prog Horm Res 2004; 59: 395-408.
9. Gross PM. Circumventricular organ capillaries. Prog Brain Res 1992; 91: 219-33.
10. Sindelar DK, Mystkowski P, Marsh DJ, Palmiter RD, Schwartz MW. Attenuation of diabetic hyperphagia in neuropeptide Y-deficient mice. Diabetes 2002; 51: 778-83.
11. Dunbar J, Lapanowski K, Barnes M, Rafols J. Hypothalamic agouti-related protein immunoreactivity in food-restricted, obese, and insulin-treated animals: evidence for glia cell localization. Exp Neurol 2005; 191: 184-92.
12. Swart I, Jahng JW, Overton JM, Houpt TA. Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 283: R1020-26.
13. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. Endocrinology 1993; 133: 1753-8.
14. Cone RD. The corticotropin-releasing hormone system and feeding behavior–a complex web begins to unravel. Endocrinology 2000; 141: 2713-4.
15. Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. Brain Res 1988; 443: 63-9.
16. Huang Q, Rivest R, Richard D. Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. Endocrinology 1998; 139: 1524-32.
17. Gardner JD, Rothwell NJ, Luheshi GN, Leptin affects food intake via CRF-receptor-mediated pathways. Nat Neurosci 1998; 1: 103.
18. Okamoto S, Kimura K, Saito M. Anorectic effect of leptin is mediated by hypothalamic corticotropin-releasing hormone, but not by urocortin, in rats. Neurosci Lett 2001; 307: 179-82.

19. Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Yanagisawa M, Matsukura S. Widespread distribution of orexin in rat brain and its regulation upon fasting. Biochem Biophys Res Commun 1999; 256: 495-9.
20. Leibowitz SF. Differential functions of hypothalamic galanin cell grows in the regulation of eating and body weight. Ann NY Acad Sci 1998; 863: 206-20.
21. Ceccatelli S, Eriksson M, Hokfelt T. Distribution and coexistence of corticotropin –releasing factor–, neurotensin-, enkephalin-, cholecystokinin-, galanin- and vasoactive intestinal polypeptide/peptide histidine isoleucine-like peptides in the parvocellular part of the paraventricular nucleus. Neuroendocrinology 1989; 49: 309-23.
22. De Lecea L, Kildruff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 322-7.
23. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. J Neurosci 1998; 18: 559-72.
24. Hakansson M, de Lecea L, Sutcliffe JG, Yanagisawa M, Meister B. Leptin receptor- and STAT3-immunoreactivities in hypocretin/orexin neurones of the lateral hypothalamus. J Neuroendocrinol 1999; 11: 653-63.
25. Ohtaki T, Kumano S, Ishibashi Y, Ogi K, Matsu H, Harada M, et al. Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide(GALP) from porcine hypothalamus. J Biol Chem 1999; 274: 37041-5.
26. Juréus A, Cunningham MJ, Li D, Johnson JL, Krasnow SM, Teklemichael DN, Clifton DK, Steiner RA. Distribution and regulation of galanin-like peptide (GALP) in the hypothalamus of the mouse. Endocrinology 2001; 142: 5140-4.
27. Cunningham MJ, Scarlett JM, Steiner RA. Cloning and distribution of galaninlike peptide mRNA in the hypothalamus and pituitary of the macaque. Endocrinology 2002; 143: 755-76.
28. Krasnow SM, Fraley GS, Schuh SM, Baumgartner JW, Clifton DK, Steiner RS. A role for galanin-like peptide in the integration of feeding, body weight regulation, and reproduction in the mouse. Endocrinology 2003; 144: 813-22.
29. Hensen KR, Krasnow SM, Nolan MA, Fraley GS, Baumgartner JW, Clifton DK, et al. Activation of the sympathetic nervous system by galanin-like peptide--a possible link between leptin and metabolism. Endocrinology 2003; 144: 4709-17.
30. Takenoya F, Funahashi H, Matsumoto H, Ohtaki T, Katoh S, Kageyama H, et al. Galanin-like peptide is co-localized with alpha-melanocyte stimulating hormone but not with neuropeptide Y in the rat brain. Neurosci Lett 2002; 331: 119-22.
31. Takenoya F, Aihara K, Funahashi H, Matsumoto H, Ohtaki T, Tsurugano S, et al. Galanin-like peptide is target for regulation by orexin in the rat hypothalamus. Neurosci Lett 2003; 340: 209-12.
32. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. Neuron 2006; 51: 239-49.
33. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, Fan W, Low MJ, Smart JL, et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. Science 2002; 297: 609-11.
34. Bayer L, Risold PY, Griffond B, Fellmann D. Rat diencephalic neurons producing melanin-concentrating hormone are influenced by ascending cholinergic projections. Neuroscience 1999; 91: 1087-101.
35. Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, Yamanaka A, Moriguchi T, Makita R, et al. Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. Nature 2001; 410: 207-12.
36. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992; 258: 1946-9.
37. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol 1995; 50: 83-90.
38. Howlett AC. The cannabinoid receptors. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2002; 68-69: 619-31.
39. Cota D, Marsicano G, Tschoep M, Gruebler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. J Clin Invest 2003; 112: 423-31.
40. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, et al. Leptin regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. Nature 2001; 410: 822-5.
41. Vicentic A, Jones DC. The CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) system in appetite and drug addiction. J Pharmacol Exp Ther 2007; 320: 499-506.
42. Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, et al. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2001; 107: 379-86.
43. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998; 18: 9996-10015.
44. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. Nat Neurosci 2003; 6: 736-42.
45. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. Nature 2006; 443: 709-12.
46. Palkovits M, Mezey E, Eskay RL. Pro-opiomelanocortin-derived peptides (ACTH/beta-endorphin/alpha-MSH) in brainstem baroreceptor areas of the rat. Brain Res 1987; 436: 323-38.
47. Ter Horst GJ, de Boer P, Luiten PG, van Willigen JD. Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. Neuroscience 1989; 31: 785-97.
48. Kishi T, Aschkenasi CJ, Lee CE, Mountjoy KG, Saper CB, Elmquist JK. Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. J Comp Neurol 2003; 457: 213-35.
49. Sawchenko PE, Swanson LW, Grzanna R, Howe PR, Bloom SR, Polak JM. Colocalization of neuropeptide Y immunoreactivity in brainstem catecholaminergic neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. J Comp Neurol 1985; 241: 138-53.

50. Huo L, Grill HJ, Bjorbaek C Divergent regulation of proopiomelanocortin neurons by leptin in the nucleus of the solitary tract and in the arcuate hypothalamic nucleus. Diabetes 2006; 55: 567-73.
51. Fry M, Smith PM, Hoyda TD, Duncan M, Ahima RS, Sharkey KA, et al. Area postrema neurons are modulated by the adipocyte hormone adiponectin. J Neurosci 2006; 26: 9695-702.
52. Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. Nature Neuroscience 2006; 8: 561-5.
53. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-56.
54. Kastin AJ, Pan W. Dynamic regulation of leptin entry into brain by the blood-brain barrier. Regul Pept 2000; 92: 37-43.
55. Funahashi H, Yada T, Suzuki R, Shioda S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. Int Rev Cytol 2003; 224: 1-27.
56. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat Med 2004; 10: 524-9.
57. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. J Clin Invest 1988; 81: 442-8.
58. Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. Cell Mol Neurobiol 2003; 23: 1-25.
59. Fekete C, Singru PS, Sánchez E, Sarkar S, Christoffolete MA, Riberio RS, et al. Differential effects of central leptin, insulin, or glucose administration during fasting on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and feeding-related neurons in the arcuate nucleus. Endocrinology 2006; 147: 520-9.
60. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001; 50: 1714-9.
61. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. Brain Res Mol Brain Res 1997; 48: 23-9.
62. Kageyama H, Kitamura Y, Ozono T, Kintaka Y, Seki M, Takenoya F, et al. Visualization of ghrelin-producing neurons in the hypothalamic arcuate nucleus using ghrelin-EGFP transgenic mice. Regul Pept 2007 PMID: 17945362.
63. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. Endocrinology 2002; 143: 155-62.
64. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. Nature 2002; 418: 650-4.
65. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3989-92.
66. Reidelberger RD, Hernández J, Fritzsch B, Hulce M. Abdominal vagal mediation of the satiety effects of CCK in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 286: R1005-R1012.
67. Bi S, Ladenheim EE, Schwartz GJ, Moran TH. A role for NPY overexpression in the dorsomedial hypothalamus in hyperphagia and obesity of OLETF rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 281: R254-R260.
68. Tang-Christensen M. Neuropeptides in the regulation of food intake: the central pre-proglucagon system as model system. Hormones 2006; 5 (Suppl. 1): 17.
69. Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkanias G, Rossetti L. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. Diabetes 2002; 51: 271-5.
70. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, et al. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. Science 2000; 288: 2379-81.
71. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. Nature 2004; 428: 569-74.
72. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. J Biol Chem 2004; 279: 12005-8.
73. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resístanse. Eur J Endocrinol 2004; 151 (Suppl. 3): U131-U139.
74. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. Endo Rev 2007; 28: 219-51.
75. Beall MH, el Hadad M, Gayle D, Desai M, Ross MG. Adult obesity as a consequence of in Utero Programming. Clin Obstet Gynecol 2004; 47: 957-66.
76. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 1992; 35: 595-601.
77. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull 2001; 60: 5-20.
78. Barlow SM, Knight AF, Sullivan FM. Delay in postnatal growth and development of offspring produced by maternal restraint stress during pregnancy in the rat. Teratology 1978; 18: 211-8.
79. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 858-65.
80. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. Ann N Y Acad Sci 2004; 1032: 63-84.
81. Mueller BR, Bale TL. Impact of prenatal stress on long term body weight is dependent on timing and maternal sensitivity. Physiol Beba 2006; 88: 605-14.
82. Lesage J, del-Favero F, Leonhardt M, Louvart H, Maccari S, Vieau D, et al. Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and feeding behaviour disturbances in the aged rat. J Endocrinol 2004; 181: 291-6.
83. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. Science 1978; 202: 436-8.
84. O´Regan D, Kenyon CJ, Seckl JR, Holmes MC. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and

metabolic physiology. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287: E863-70.

85. Winick M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J Nutr 1966; 89: 300-6.
86. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity–a systematic review. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 1247-56.
87. Koletzko B, Broekaert I, Demmelmair H, Franke J, Hannibal I, Oberle D, et al. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. Adv Exp Med Biol 2005; 569: 69-79.
88. Savino F, Nanni GE, Maccario S, Costamagna M, Oggero R, Silvestro L. Breast-fed infants have higher leptin values than formula-fed infants in the first four months of life. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 1527-32.
89. Miralles O, Sánchez J, Palou A, Pico C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. Obesity 2006; 14: 1371-7.
90. Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Fetal and perinatal programming of appetite. Clin Sci (Lond) 2005; 109: 1-11.
91. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. Reproduction 2006; 131: 415-27.
92. Bouret SG, Simerly RB. Developmental programming of hypothamic feeding circuits. Clin Genet 2006; 70: 295-301.
93. Wyrwoll CS, Mark PJ, Waddell BJ. Directional secretion and transport of leptin and expression of leptin receptor isoforms in human placental BeWo cells. Mol Cell Endocrinol 2005; 241: 73-9.
94. Ahima R, Prabakaran D, Flier J. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. J Clin Invest 1998; 101: 1020-7.
95. Devaskar S, Ollesch C, Rajakumar R, Rajakumar P. Developmental changes in ob gene expression and circulating leptin peptide concentration. Biochem Biophys Res Comms 1997; 238: 44-7.
96. Smith JT, Waddell BJ. Developmental changes in plasma leptin and hypothalamic leptin receptor expression in the rat: peripubertal changes and the emergence of sex differences. J Endocrinol 2003; 176: 313-9.
97. Rayner DV, Dalgliesh GD, Duncan JS, Hardie LJ, Hoggard N, Trayhurn P. Postnatal development of the ob gene system: elevated leptin levels in suckling fa/fa rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 1997; 273: R446-R450.
98. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. Science 2004; 304: 108-10.
99. Frago LM, Pañeda C, Dickson SL, Hewson AK, Argente J, Chowen JA. Growth hormone (GH) and GH-releasing peptide-6 increase brain insulin-like growth factor-I expression and activate intracellular signaling pathways involved in neuroprotection. Endocrinology 2002; 143: 4113-22.
100. Zhang W, Lin TR, Hu Y, Fan Y, Zhao L Stuenkel EL, et al. Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus. J Physiol 2004; 559: 729-37.
101. Chanoine JP, Wong AC. Ghrelin gene expression is markedly higher in fetal pancreas compared with fetal stomach: effect of maternal fasting. Endocrinology 2004; 145: 3813-20.
102. Luquet S, Pérez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. Science 2005; 310: 683-5.
103. Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. Nature Neurosci 2005; 8: 1289-91.
104. Xu AW, Kaelin CB, Morton GJ, Ogimoto K, Stanhop K,Graham J, et al. Effects of hypothalamic neurodegeneration on energy balance. PLoS Biol 2005; 3: e415.

Aspectos endocrinológicos del adipocito

V. Barrios, G.Á. Martos-Moreno, J. Argente

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid y CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

RESUMEN

Se puede considerar la obesidad como el resultado de un balance positivo de la ingesta sobre el gasto energético. Los estudios realizados recientemente indican que el tejido adiposo es un órgano endocrino muy activo que secreta diferentes hormonas que modulan la ingesta y el metabolismo energético.

En esta revisión se analiza el conocimiento actual de las señales endocrinas adipocitarias, así como las procedentes de otros tipos celulares minoritarios del tejido adiposo y su modulación en respuesta a nutrientes y factores neuronales y hormonales. Estas señales afectan a otros órganos y están moduladas por el estado nutricional.

Finalmente, se describen los cambios en la síntesis y secreción de las adipokinas en la obesidad.

Palabras Clave: Adipocito; Adipokinas; Metabolismo; Leptina; Adiponectina; Tejido adiposo.

ABSTRACT

Obesity is generally considered to be the result of a positive balance of caloric intake over energy expenditure. Recent studies indicate that adipose tissue is a highly active endocrine organ secreting different hormones and peptides modulating food intake and energy metabolism.

This review analyzes current knowledge on endocrine signals from adipocytes, as well as from other cellular types in adipose tissue, and its modulation in response to nutrients, neural and hormonal factors. These signals affect several organs and are influenced by nutritional status.

Finally, changes in adipokine synthesis and release in obesity are also described.

Key Words: Adipocyte; Adipokines; Metabolism; Leptin; Adiponectin; Adipose tissue.

Correspondencia: Dr. Vicente Barrios. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
correo electrónico: vbarrios@telefonica.net
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):20-26

INTRODUCCIÓN

La obesidad se puede considerar como un exceso de tejido adiposo que conlleva un incremento en el riesgo de sufrir patologías asociadas. El exceso de comida rica en calorías y una vida sedentaria han incrementado la prevalencia de obesidad en el mundo. Este aumento de su incidencia está asociado a una serie de comorbilidades que disminuyen la calidad y la duración de la vida. De hecho, la obesidad está asociada con dislipemia, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y riesgo manifiesto para el desarrollo de diabetes tipo 2, así como otras enfermedades[1,2]. Este hecho ha permitido concentrar gran parte de la investigación básica y clínica en la comprensión de los mecanismos involucrados en la regulación de la ingesta y el metabolismo energético.

La existencia de una comunicación entre el tejido adiposo y otros tejidos se ha sugerido desde mediados del siglo pasado, asumiéndose que la ingesta y el metabolismo eran regulados por la grasa corporal, así como por la pubertad y el ciclo ovulatorio[3]. No obstante, los conocimientos sobre este tejido derivaban solamente de los estudios relativos a su desarrollo y función de almacenamiento de ácidos grasos. Esta percepción relativamente estática cambió de forma radical en 1994, tras el descubrimiento de la leptina, abriendo un amplio campo de estudio en la biología del adipocito y sus funciones metabólicas y endocrinas[4].

El objetivo de esta revisión es presentar el estado actual del conocimiento de estas hormonas secretadas por el adipocito, así como por otros tipos celulares de la matriz estromal del tejido adiposo. Estas hormonas de naturaleza peptídica, llamadas adipokinas, actúan tanto sobre los nú-

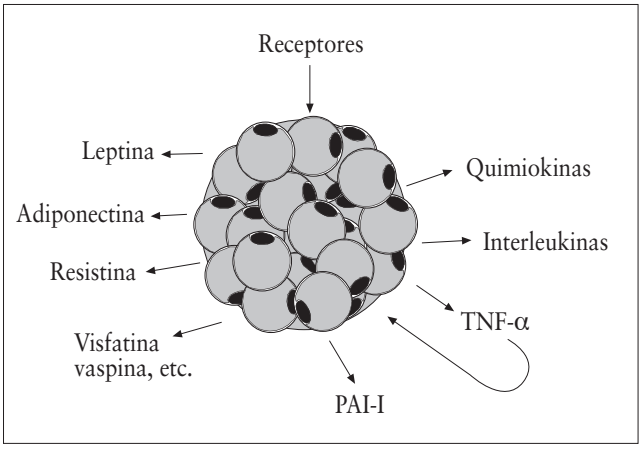

FIGURA 1. Secreción de adipokinas por el adipocito.

cleos hipotalámicos, como sobre gran número de órganos periféricos. La comunicación bidireccional del adipocito desempeña una función relevante en la homeostasis energética, mostrando una fina regulación que está afectada en la obesidad.

ADIPOGÉNESIS: FORMACIÓN DEL ADIPOCITO ENDOCRINO

En el órgano adiposo hay dos tipos de tejidos aparentemente diferentes, el marrón y el blanco. El tejido adiposo marrón está relacionado funcionalmente con la termogénesis y, por lo tanto, es un consumidor de ácidos grasos, mientras que el adiposo blanco es el tejido central de almacenamiento de energía. Histológicamente, aunque este tejido parece contener solamente adipocitos maduros, existe una considerable heterogeneidad celular[5], suponiendo aquellos alrededor del 50% del contenido celular. Sin embargo, esta aparente simplicidad no es real, ya que en los últimos años se está caracterizando la complejidad de los adipocitos como células secretoras.

La adipogénesis es el proceso que determina la transformación de una célula precursora mesenquimal pluripotencial en el adipocito maduro[6]. Aunque este proceso es en gran medida desconocido, se sabe que esta célula pluripotencial entra en un proceso de determinación que conduce a la formación del adipoblasto y éste en preadipocito tipo I, que expresa genes tempranos como IGF-I o lipoproteína lipasa. Tras la mitosis y expansión clonal, se genera el preadipocito tipo II, ya más maduro que detiene su crecimiento. Solamente éstos pueden transformarse en una etapa medio-tardía en adipocitos inmaduros que acumulan vacuolas y poseen la maquinaria necesaria para el metabolismo lipídico, expresando marcadores tardíos como el transportador de glucosa tipo 4. Finalmente esta célula se transforma en el adipocito maduro que expresa marcadores muy tardíos, las adipokinas[7].

Los mecanismos que regulan la adipogénesis son complejos y el proceso está modulado por el balance entre factores transcripcionales estimuladores e inhibidores que, a su vez, se encuentran regulados por estímulos hormonales. Entre los estímulos que favorecen la adipogénesis destacan la insulina y los glucocorticoides, mientras que las citokinas proinflamatorias ejercen un efecto inhibidor[8]. Estas hormonas promueven la expresión de factores estimuladores de la adipogénesis en sus primeras etapas, así como en el mantenimiento del adipocito diferenciado[9].

La regulación de la síntesis y liberación de adipokinas por el adipocito es compleja y en gran parte desconocida. Actualmente, todavía no se ha descrito una ruta similar a la caracterizada en células neuroendocrinas. Existen diferentes datos que indican que las adipokinas se secretan independiente de otras moléculas[10] y que su liberación está regulada por diferentes hormonas, como la insulina y la hormona de crecimiento[11].

ADIPOKINAS

Los adipocitos maduros constituyen el principal componente celular del TAB y poseen funciones específicas en el almacenamiento de energía bajo un control hormonal preciso. También secretan sustancias involucradas en las respuestas inmune y vascular, así como factores de crecimiento y moléculas implicadas en el metabolismo lipídico. Además, estas células especializadas sintetizan una serie de moléculas de naturaleza peptídica llamadas adipokinas que regulan la ingesta, la homeostasis energética y el metabolismo (Fig. 1). Entre éstas, destacan leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleukina 6 (IL-6) y visfatina. Algunas de ellas no son sintetizadas por el adipocito, sino por diferentes células de la matriz estromal. Estas adipokinas no actúan únicamente en el sistema nervioso central, preferentemente sobre los núcleos hipotalámicos, sino también sobre numerosos órganos periféricos[12]. El descubrimiento de estas moléculas ha cambiado el concepto de un tejido pasivo, cuyas funciones se restringían al acúmulo de energía y a la protección visceral por otro activo, secretor de hormonas y que a su vez expresa gran variedad de receptores, habiéndose propuesto la existencia de un eje hipotálamo-hipófiso-adipocitario[13].

En 1987 se describió la primera adipokina, llamada adipsina[14]. Esta molécula es uno de los componentes imprescindibles para la síntesis de la proteína estimuladora de la acilación, relacionada con la obesidad y favorecedora de la captación de glucosa y ácidos grasos por los adipocitos. Pese a este descubrimiento, no fue hasta 1994 cuando se confirmó de una forma inequívoca la actividad endocrina del tejido adiposo tras el descubrimiento de la leptina[4]. A partir de ese momento, cambió la perspectiva del papel fisiológico del TAB, comunicándose con posterioridad la existen-

cia no sólo de un gran número de adipokinas, sino de un amplio abanico de funciones.

Leptina

Esta hormona fue descrita inicialmente cuando se identificó la mutación monogénica responsable del fenotipo de obesidad mórbida observado en el ratón obeso (ob/ob)[4]. Este péptido de 16 kDa, con una alta homología estructural con las citokinas, se sintetiza preferentemente en el adipocito maduro, aunque también se produce en el estómago, intestino, placenta, músculo esquelético y cerebro[15]. Los niveles de leptina en TAB y plasma están relacionados con los depósitos grasos, ya que la leptina se incrementa en la obesidad y disminuye durante el ayuno. Los mecanismos precisos que median estos cambios nutricionales en las concentraciones de leptina son parcialmente desconocidos, pero apuntan a un papel preponderante de la insulina[16].

La deficiencia congénita de leptina está asociada con hiperfagia, hiperlipemia y resistencia a la acción de la insulina, alteraciones reservibles tras el tratamiento con leptina[17]. Esta hormona disminuye de forma paralela a la insulina y media la supresión de hormonas tiroideas y reproductoras, así como del apetito[18]. Su función más importante es actuar como señal de suficiencia energética. Esta acción se ejerce en el núcleo arcuato, estimulando preferentemente las neuronas productoras de proopiomelanocortina, pero inhibiendo asimismo las productoras de neuropéptido Y. Estas acciones generan estímulos anorexigénicos, poniendo en marcha mecanismos de consumo energético[19].

Los receptores de leptina están distribuidos en gran parte del organismo, indicando que muchas de las acciones de esta hormona se desconocen. Existen diferentes isoformas del receptor, derivadas de un procesamiento alternativo del ARN mensajero; sin embargo, los efectos sobre la homeostasis energética parecen estar mediados por la isoforma larga, el receptor b (RLb), especialmente en el cerebro, y particularmente en el hipotálamo, donde hay gran densidad de éstos[20]. La isoforma soluble e (RLe) determina la proporción de leptina libre en plasma, formando complejos isomoleculares con la hormona. De esta forma, la leptina está protegida frente a la degradación y aclaración, con un aumento consiguiente de su vida media. Los niveles circulantes de RLe varían de forma inversa a los de leptina, tanto a lo largo del desarrollo como en relación con el contenido graso corporal[21,22].

Adiponectina

Esta proteína está producida exclusivamente por los adipocitos maduros, circulando en el plasma con una concentración 1.000 veces superior a la presentada por la mayoría de las hormonas peptídicas[23]. La adiponectina nativa existe en forma de homotrímeros, que se asocian formando hexámeros y otras formas de mayor peso molecular. Su síntesis es inhibida por diferentes hormonas como la insulina, glucocorticoides y las citokinas proinflamatorias TNF-α e IL-6, mientras que los factores estimuladores de la adipogénesis la estimulan[22].

La potenciación de las funciones de esta hormona está asociada a estas formas de elevado peso molecular, así como a modificaciones postraduccionales como la hidroxilación o la glucosilación[24]. Entre sus acciones destacan la estimulación de la β-oxidación, supresión de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la adhesión de monocitos y transformación de macrófagos, acciones asociadas con la activación de la AMP kinasa[18]. Este mediador intracelular es un sensor de energía en la célula, activando las rutas catabólicas e inactivando las anabólicas mediante fosforilación de enzimas reguladoras o mediante efectos indirectos sobre la transcripción de factores moduladores[25].

De hecho, la adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina y mejora el perfil glucémico mediante el incremento de la captación de glucosa a través de los transportadores Glut-1 y -4 y el consumo mediante la hexokinasa. Las acciones de la adiponectina están mediadas, al menos, por dos tipos de receptores: adipoR1, más abundante en el músculo, y el adipoR2, más ubicuo, aunque se expresa mayoritariamente en el hígado[26]. La administración periférica de adiponectina disminuye el peso corporal, especialmente a expensas del tejido adiposo, mediante la estimulación de la β-oxidación[27] y sus niveles parecen correlacionarse negativamente con el contenido graso corporal[28]. Asimismo, esta hormona potencia los efectos centrales de la leptina incrementando la termogénesis y la β-oxidación, aunque los aspectos relativos a su posible acceso al cerebro son controvertidos[29].

Resistina

Esta proteína se descubrió como un factor relacionado con la acción periférica de la insulina. Los datos sobre este factor son discordantes, dado que en el hombre se sintetiza principalmente por monocitos de la matriz estromal del tejido adiposo, mientras que en roedores la fuente principal de secreción procede del adipocito. Asimismo, la homología estructural entre el hombre y el ratón es relativamente escasa, sin alcanzar el 60%[30]. La resistina se asocia formando diferentes multímeros, que pueden tener diferente grado de funcionalidad. Esta asociación es crucial, ya que la infusión de una resistina mutante sin esta capacidad de asociación muestra un mayor grado de supresión de la sensibilidad hepática a la insulina[31].

Se conoce parcialmente su función en modelos murinos, donde muestra una relación con el desarrollo de insulinorresistencia periférica mediada por un mecanismo central mediado por el neuropéptido Y[32]. En el hombre se estima que podría ser un nexo de unión entre inflamación y obesidad[33] y podría interferir sobre el metabolismo glu-

cídico mediante el bloqueo de las vías de señalización de la insulina. Se ha mostrado una relación en los mecanismos que relacionan la resistina con la resistencia a la acción de la insulina en el hombre a través de la inhibición que ejerce sobre la fosforilación de la AMP kinasa, interfiriendo de este modo con la señalización de la insulina en el músculo e hígado y la liberación de glucosa en este último[34].

Se desconoce si la resistina está implicada en la homeostasis energética; no obstante, existen ciertas similitudes con la leptina. Ambas disminuyen con el ayuno y aumentan tras la ingesta[35]. En modelos experimentales hay un ligero incremento de peso y un aumento notable de la adiposidad tras la reducción drástica de resistina, mientras que esta hormona inhibe la adipogénesis. Además, la administración central de neuropéptido Y incrementa las concentraciones de resistina, lo que sugiere una función relevante en la homeostasis energética[36].

Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)

Esta citokina proinflamatoria se produce por células linfoides y el tejido adiposo. En éste, se sintetiza fundamentalmente por la fracción estromal, aunque los adipocitos también la secretan. El TNF-α fue la primera de las citokinas inflamatorias descritas. Entre sus funciones destaca la interferencia en la señalización de la insulina[37], estimulación de la lipólisis en el adipocito e inhibición del transporte de la glucosa a través de su acción sobre el transportador de glucosa 4[38]. Todas estas acciones, junto con la estimulación de las vías apoptóticas, indican un efecto paracrino contra la expansión del tejido adiposo, dado que los niveles circulantes de TNF-α parecen estar relacionados con la grasa corporal[18], aunque existen estudios con resultados contradictorios[39].

Interleukina-6 (IL-6)

Esta otra citokina se sintetiza por los monocitos y macrófagos, así como por los adipocitos[40]. Esta citokina, que circula glicosilada en variantes de diferente peso molecular, está directamente relacionada con la obesidad, resistencia a la acción periférica a la insulina y enfermedades cardiovasculares[41]. Animales de experimentación con déficit de IL-6 desarrollan obesidad asociada con incremento de glucosa y lípidos. Además de sus acciones periféricas, preferentemente endocrinas, al contrario que el TNF-α, se han descrito efectos centrales, tras su inyección intracerebroventricular, previniendo la obesidad mediante un incremento del gasto energético[42].

Visfatina

Esta adipokina fue descubierta por Fukuhara y cols. en 2004[43] y se encuentra preferentemente en el tejido adiposo visceral. Esta proteína disminuye la glucemia y en experimentos *in vitro* mimetiza la acción de la insulina, ya que fosforila el receptor de la insulina, los sustratos del receptor y une la enzima fosfatidil-inositol-3-kinasa a los sustratos 1 y 2 del receptor[44]. La síntesis y secreción de visfatina están reguladas hormonalmente, ya que la insulina y el TNF-α disminuyen su expresión en los adipocitos[45].

Otras adipokinas

Existen otras muchas proteínas secretadas por el adipocito con funciones endocrinas. Entre ellas podemos destacar la omentina, con una posible acción estimuladora sobre la captación de hidratos de carbono, la apelina, que regula la ingesta y la liberación de hormonas hipofisarias y la proteína ligadora de retinol número 4, directamente relacionada con el índice de masa corporal y resistencia a la acción de la insulina[46]. Otras adipokinas son la vaspina, secretada por los adipocitos y asociada con el metabolismo glucídico y lipídico[47] y la hepcidina, implicada en el metabolismo del hierro y regulada por estímulos inflamatorios[48].

Finalmente, es necesario destacar que el adipocito produce la mayoría de los componentes del sistema renina-angiotensina, así como el inhibidor del plasminógeno tisular tipo I, pudiendo ser éste uno de los nexos de unión entre obesidad, hipertensión y estado procoagulatorio[49].

ADIPOKINAS Y OBESIDAD

Generalidades

Las implicaciones de las adipokinas en situaciones fisiopatológicas son múltiples, debido a su interacción con el resto de los órganos y como ejemplo cabe reseñar que modulan la respuesta inmunológica en la artritis reumatoide y la proliferación celular en determinados tipos de neoplasias. No obstante, donde más se conocen sus funciones es en la obesidad, contribuyendo a la generación de un entorno inflamatorio. Esta acción no deriva exclusivamente de las interleukinas, sino que los diferentes componentes celulares del tejido adiposo sintetizan factores quimiotácticos que modifican la composición celular y alteran su perfil secretor.

Durante el proceso de desarrollo de la obesidad, los adipocitos hipertrofiados modifican sus secreciones, aumentando los factores de proliferación paracrinos que actúan sobre los preadipocitos preexistentes, aumentando concomitantemente la infiltración de la matriz estromal por células del sistema fagocítico (Fig. 2)[50]. Es importante destacar que el tamaño del adipocito podría determinar variaciones en el patrón de secreción de adipokinas, siendo un factor coadyuvante en las alteraciones metabólicas asociadas[51].

Cambios en el perfil secretor

Una de las más alteraciones más conocidas en la obesidad es el aumento de la secreción de leptina[52] y la disminución de su receptor soluble, determinando un aumento

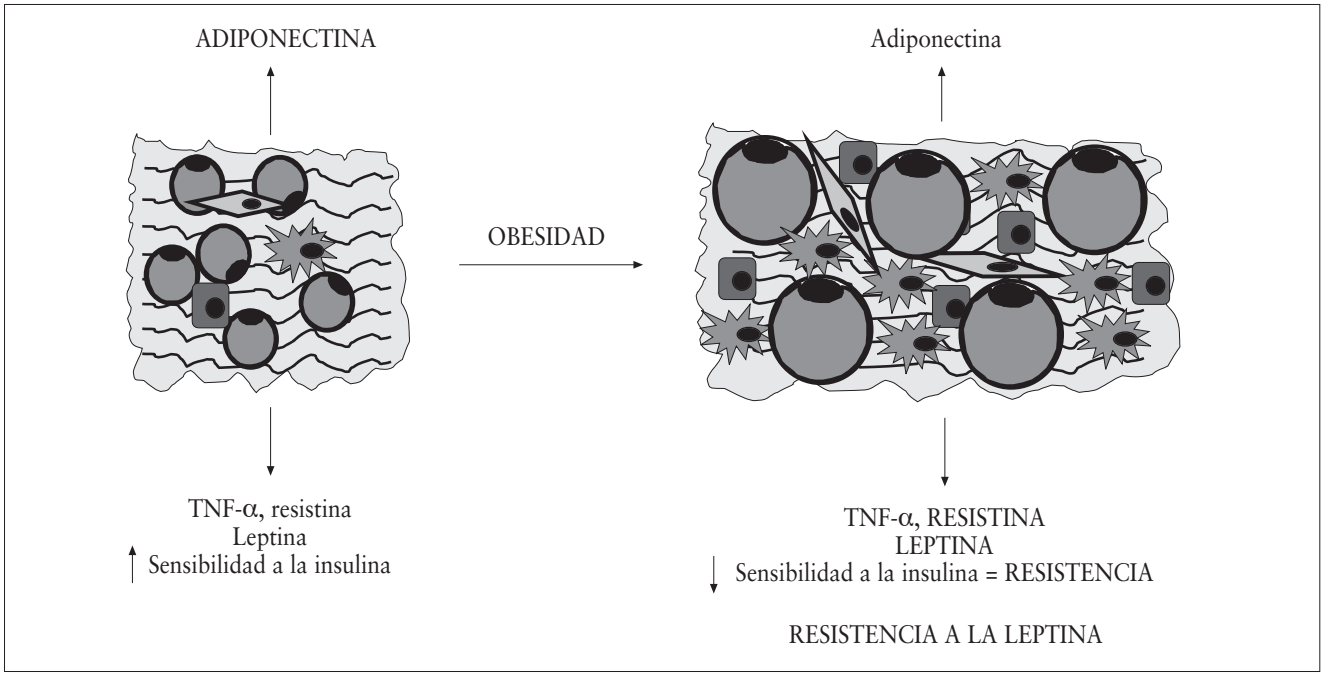

FIGURA 2. Cambios en la composición y volumen celular del tejido adiposo en la obesidad.

del índice de leptina libre en plasma que no se corresponde en el líquido cefalorraquídeo. Este incremento de leptina y la ausencia de respuesta tras su administración apoyan la teoría de la resistencia a esta adipokina. La resistencia a la leptina puede deberse a una contrarregulación de su receptor o a un defecto en las neuronas hipotalámicas diana para esta hormona, posiblemente por alteraciones en la señalización intracelular[53]. Aunque la resistencia a la leptina parece ser resultado de la obesidad, no puede descartarse que la pérdida de sensibilidad a la leptina contribuya al desarrollo de obesidad. De hecho, en modelos experimentales con sensibilidad reducida a esta adipokina, los animales son más propensos al desarrollo de obesidad en presencia de una dieta energética, pudiendo asimismo esta dieta generar resistencia a la leptina antes de los cambios en el peso[54].

La síntesis y secreción de adiponectina son elevadas en adipocitos de tamaño normal o reducido, mientras que la hipertrofia adipocitaria inducida por una dieta rica en grasa provoca un descenso notable en la producción y liberación de esta adipokina, conocida por su acción sensibilizante a la insulina[55]. Este hecho contribuye a la resistencia a la acción de la insulina en la obesidad. Esta disminución de los niveles de adiponectina reduce su efecto inhibidor sobre la síntesis de lípidos y glucosa[22]. Paralelamente, se ha propuesto la aparición de un estado de resistencia a la adiponectina asociada a la obesidad, debido a la disminución de sus niveles circulantes junto con el descenso en la expresión de sus receptores adipoR1 y R2. Todo ello contribuiría a incrementar la resistencia a la acción de la insulina[23].

Los datos existentes en la literatura respecto a las variaciones en la secreción de resistina en la obesidad son contradictorios. De hecho, existen estudios que no encuentran relación entre niveles de resistina e índice de masa corporal o sensibilidad a la insulina[56], mientras que otros sí la establecen[57]. Además, la resistina puede circular en varias isoformas con diferente grado de actividad y actualmente los inmunoensayos no logran detectar individualmente estas formas de diferente peso molecular, lo que dificulta la interpretación de los datos en los estudios clínicos[44]. Aunque los modelos experimentales para el estudio de los aspectos fisiopatológicos no son extrapolables al hombre, dado el escaso grado de homología, los datos parecen indicar una función relevante en los estados inflamatorios, como corresponde a su expresión predominante por las células mononucleares[58].

En la obesidad existe un incremento notable en la producción de otras proteínas implicadas en procesos inflamatorios, como el TNF-α o la IL-6[59]. Este incremento en la producción de citokinas inflamatorias ha conducido a considerar la obesidad como un estado inflamatorio crónico de baja intensidad[41].

PERSPECTIVAS Y CONSIDERACIONES FINALES

En la última década se ha comunicado la existencia de numerosas adipokinas que han cambiado nuestro concepto sobre el tejido adiposo, mostrando que es un órgano endocrino activo. El conocimiento de un mayor número de

moléculas, muchas de ellas interrelacionadas entre sí y con vías de señalización diferentes puede dificultar la comprensión de los procesos que regulan el tejido adiposo y la homeostasis energética. Desde un punto de vista sanitario, la dieta y el ejercicio son las principales armas terapéuticas para reducir la tasa de obesidad. No obstante, la caracterización de estas nuevas adipokinas y la comprensión de sus funciones permitirán en un futuro no muy lejano el desarrollo de nuevas terapias basadas en estos factores o dirigidas frente a los tejidos con receptores para ellas.

Los trabajos futuros encontrarán mecanismos adicionales que expliquen cómo un exceso de tejido adiposo está asociado a una mayor propensión hacia la resistencia a la acción de la insulina. El descubrimiento de nuevas adipokinas, junto con el conocimiento de las funciones paracrinas y endocrinas de las consideradas clásicas, tendrá un impacto significativo en el campo de la fisiología, así como en el campo de la investigación clínica y en el diagnóstico y seguimiento de patologías que afectan al contenido corporal de grasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 421-40.
2. Despres JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. J Endocrinol Invest 2006; 29 (Suppl. 3): 77-82.
3. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc Royal Soc (London) Ser B 1953; 140: 578-91.
4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-32.
5. Prins JB, O´Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. Clin Sci (Lond) 1997; 92: 3-11.
6. Otto TC, Lane MD. Adipose development: from stem cell to adipocyte. Crit Rev Biochem Mol Biol 2005; 40: 229-42.
7. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. Endocr Rev 2006; 27: 449-67.
8. Feve B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 483-99.
9. Tang QQ, Grønborg M, Huang H, Kim JW, Otto TC, Pandey A, Lane MD. Sequential phosphorylation of CCAAT enhancer-binding protein beta by MAPK and glycogen synthase kinase 3beta is required for adipogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 9766-71.
10. Roh C, Roduit R, Thorens B, Fried S, Kandror KV. Lipoprotein lipase and leptin are accumulated in different secretory compartments in rat adipocytes. J Biol Chem 2001; 276: 35990-4.
11. Wölfing B, Neumeier M, Buechler C, Aslanidis C, Schölmerich J, Schäffler A. Interfering Effects of Insulin, Growth Hormone and Glucose on Adipokine Secretion. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007 [DOI: 10.1055/s-2007-990275].
12. Barrios V, Chowen JA, Martos-Moreno GÁ, Frago LM, Argente J. Concepts and trends in obesity and neuropeptide research. En: Farley EP, ed. Progress in neuropeptide research. New York: Nova Science Publishers; 2007. p. 9-44.
13. Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C. The role of "adipotropins" and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2: 374-83.
14. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. Science 1987; 237: 405-8.
15. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology 2003; 144: 3765-73.
16. Stefan N, Fritsche A, Häring H, Stumvoll M. Acute stimulation of leptin concentrations in humans during hyperglycemic hyperinsulinemia. Influence of free fatty acids and fasting. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 138-42.
17. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J Clin Invest 2002; 110: 1093-103.
18. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity 2006; 14 (Suppl. 5): 242S-249S.
19. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. J Endocrinol 2005; 184: 291-318.
20. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 2004; 116: 337-50.
21. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. Eur J Endocrinol 2006; 155: 429-34.
22. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem 2004; 50: 1511-25.
23. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev 2005; 26: 439-51.
24. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. J Biol Chem 2004; 279: 12152-62.
25 Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. Endocrinology 2003; 144: 5179-83.
26. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003; 423: 762-9.
27. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 16309-13.
28. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Broch M, Estepa A, Megia A, et al. Distribution and determinants of adiponectin, re-

sistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 329-35.

29. Spranger J, Verma S, Göhring I, Bobbert T, Seifert J, Sindler AL, et al. Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. Diabetes 2006; 55: 141-7.
30. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. J Intern Med 2004; 255: 439-47.
31. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. Science 2004; 304: 1154-8.
32. Singhal NS, Lazar MA, Ahima RS. Central resistin induces hepatic insulin resistance via neuropeptide Y. J Neurosci 2007; 27: 12924-32.
33. Lazar MA. Resistin –and Obesity– associated Metabolic Diseases. Horm Metab Res 2007; 39: 710-6.
34. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. Science 2004; 303: 1195-8.
35. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. Diabetes 2004; 53: 1671-9.
36. Yuzuriha H, Inui A, Goto K, Asakawa A, Fujimiya M, Kasuga M. Intracerebroventricular administration of NPY stimulates resistin gene expression in mice. Int J Mol Med 2003; 11: 675-6.
37. Moller DE. Potential role of TNF-α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab 2000; 11: 212-7.
38. Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: E166-E174.
39. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001; 60: 349-56.
40. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. Acta Physiol Scand 2005; 184: 285-93.
41. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004; 92: 347-55.
42. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, Jansson JO. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. Nat Med 2002; 8: 75-9.
43. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005; 307: 426-30.
44. Körner A, Blüher S, Kapellen T, Garten A, Klammt J, Kratzsch J, Kiess W. Obesity in childhood and adolescence: a review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges. Hormones (Athens) 2005; 4: 189-99.
45. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 490-7.
46. Hahn S, Backhaus M, Broecker-Preuss M, Tan S, Dietz T, Kimmig R, et al. Retinol-binding protein 4 levels are elevated in polycystic ovary syndrome women with obesity and impaired glucose metabolism. Eur J Endocrinol 2007; 157: 201-7.
47. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. J Clin Endocrinol Metab 2007 [doi:10.1210/jc.2007-1853].
48. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. Cytokine Growth Factor Rev 2007; 18: 313-25.
49. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-56.
50. Bouloumié A, Curat CA, Sengenès C, Lolmède K, Miranville A, Busse R. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8: 347-54.
51. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1023-33.
52. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. J Pediatr 1997; 131: 833-8.
53. Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, et al. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. Nat Med 2004; 10: 739-43.
54. Levin BE, Dunn-Meynell AA. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 283: R941-R948.
55. Tsuchida A, Yamauchi T, Kadowaki T. Nuclear receptors as targets for drug development: molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor gamma, CREB-binding protein, and adiponectin. J Pharmacol Sci 2005; 97: 164-70.
56. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. Diabetes 2001; 50: 2199-202.
57. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. Lancet 2002; 359: 46-7.
58. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J Immunol 2005; 174: 5789-95.
59. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. N Engl J Med 2006; 354: 610-21.

Aspectos epidemiológicos del sobrepeso y obesidad infantil en España

L. Serra-Majem, I. Bautista-Castaño

Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

La obesidad infantil es un diagnóstico cada vez más frecuente en las sociedades occidentales difícil en muchos casos de cuantificar, debido a la ausencia de datos representativos procedentes de los diferentes países, y de la variación de los criterios empleados para su definición. En España, existen diferentes estudios nacionales o regionales, que analizan la prevalencia de la obesidad infantojuvenil, su evolución a lo largo del tiempo y los diferentes factores implicados en su desarrollo. Dentro de ellos destaca el estudio enKid por ser el único estudio epidemiológico observacional de diseño transversal reciente, realizado sobre una muestra poblacional representativa de la población española de 2 a 24 años. El objetivo de este trabajo ha sido el análisis de la tendencia y situación actual de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en España a través de los principales estudios epidemiológicos realizados en las últimas décadas. A partir de los resultados del estudio enKid, en España se estima la prevalencia de obesidad en el 13,9% y la de sólo sobrepeso del 12,4%. La prevalencia de obesidad es superior en varones y en edades más jóvenes (de 6 a 13 años). Se comprueba la elevada tendencia al incremento en las últimas décadas que varía en función de los grupos de edad y sexo y nivel socioeconómico.

Palabras Clave: Epidemiología; Obesidad infantil; Sobrepeso; España; Determinantes; Infancia; Adolescencia.

ABSTRACT

The diagnosis of childhood obesity has become increasingly frequent in western societies, yet in many cases has been difficult to quantify due to the lack of representative data from different countries and the varying criteria used in its definition. In Spain, various national or regional studies have been conducted that analyse the prevalence of childhood and adolescent obesity, its evolution over time and the different factors implicated in its development. Among these, the enKid study stands out as it is the only recent observational epidemiological study of a cross-sectional design that was carried out in a representative sample of the Spanish population aged 2 to 24. The objective of this paper was to evaluate the current state and trends in the prevalence of overweight and obesity in Spain analysing key epidemiological studies conducted in the last few decades. Based on the results of the enKid study, the prevalence in Spain was estimated to be 13.9% for obesity and 12.4% for overweight. Obesity prevalence was greater in males and at younger ages (from 6 to 13 years). The trend of increasing prevalence over the last few decades was confirmed, which varied according to age group, sex and socioeconomic status.

Key Words: Epidemiology; Child obesity; Spain; Determinants; Childhood; Adolescence.

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil se ha convertido en un importante problema de Salud Pública, difícil en muchos casos de cuantificar, debido a la ausencia de datos representativos procedentes de los diferentes países, y de la variación de los criterios empleados para su definición. En los países desarrollados ha sufrido un incremento considerable[1] en las últimas décadas debido a diferentes factores, entre los que destacan los cambios en los estilos de vida hacia hábitos más sedentarios e ingestas inadecuadas, principalmente en lo relativo al mayor porcentaje de consumo de grasas[2]. Teniendo en cuenta que diversos estudios parecen indicar que los niños obesos tienen aumentada su probabilidad de convertirse en adultos obesos[3-5], y que la obesidad infantil

Correspondencia: Prof. Lluis Serra Majem. Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. PO Box 550. 35080 Las Palmas de Gran Canaria, España
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):27-34

se asocia ya desde su inicio a diversas comorbilidades[6] aquellos estudios que aporten datos sobre su prevalencia, tanto en lo concerniente a su tendencia en el tiempo, enfermedades asociadas como a los principales factores implicados en su alarmante aumento, resultan de gran interés.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Existen diversos métodos para medir la obesidad en niños y adolescentes, pero los más utilizados tanto en estudios clínicos como epidemiológicos consisten en evaluar la relación entre edad, sexo, peso, altura e índice de masa corporal (IMC). Los pliegues cutáneos también son útiles, especialmente el pliegue tricipital, así como otros métodos que pueden ser aplicados en ciertas circunstancias (Bioimpedancia eléctrica, resonancia magnética y absorciometría dual de rayos X)[7,8].

Idealmente los puntos de corte utilizados para las definiciones de obesidad y sobrepeso infantil deberían estar basados en el incremento del riesgo de morbilidad. Existe evidencia de la relación existente entre el IMC pediátrico y el estado de la salud a corto y largo plazo[9], pero los estudios al respecto son todavía insuficientes para basarse en ellos con el fin de establecer puntos de corte del IMC.

Se necesita una adecuada definición de la obesidad infantil, para poder monitorizar las tendencias a lo largo del tiempo y efectuar comparaciones entre poblaciones[10]. Además los estándares establecidos deberían poderse usar tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos.

La elección de una medida apropiada para definir el sobrepeso y la obesidad, tanto en niños como en adolescentes, resulta difícil. Si se pretenden utilizar métodos sencillos y fáciles de calcular, que se correlacionen con la grasa subcutánea y la grasa corporal total y que, además, presenten propiedades estadísticas bien definidas, la medida del IMC se ha adoptado como un indicador razonable de la acumulación de grasa subcutánea[11].

En la actualidad los criterios más utilizados para definir la obesidad infantil que se basan en la utilización del IMC son principalmente los tres siguientes:

- Uno que utiliza las tablas de referencia nacionales (Tablas de Hernández)[12] para población infantil española, definiendo obesidad mediante puntos de corte de IMC específico para edad y sexo, utilizando el percentil 85th para sobrepeso y el 95th o 97th para obesidad.
- Otro, el de Cole y cols.[13], que define ese punto de corte utilizando el IMC 25 kg/m^2 para sobrepeso y 30 kg/m^2 para obesidad, determinado a los 18 años y aplicándolo al resto de grupos de edad, utilizado para facilitar comparaciones internacionales de prevalencia de obesidad de diferentes países. Estos criterios fueron adoptados por la *International Obesity Task Force* (IOTF).
- Y por último las desarrolladas por la OMS[14], que hasta recientemente[15] se basaban en los estudios NHANES americanos, elaborados anualmente por Must y cols., utilizando diversos percentiles, desde los 6 a los 19 años, que se revisan periódicamente.

La diferencia la encontramos, por lo tanto, en que los que abogan por utilizar un percentil determinado el cual obtienen tomando como referencia a individuos de igual grupo de edad y sexo, y de la misma región, tienen limitada la extrapolación de datos. En cambio, aquellos que utilizan el IMC tomado en la franja de edad de 18 años como referente, obtienen unos datos que quizás sean más neutros a la hora de extrapolarlo a otros grupos poblacionales. Todo ello ha de tenerse en cuenta a la hora de evaluar los trabajos epidemiológicos donde se obtienen prevalencias de obesidad y sobrepeso en base a diferentes criterios.

ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ESPAÑOLES

Además de los tres estudios epidemiológicos sobre obesidad realizados en España: Paidos'84 (1985)[16], Ricardin 1992[17] y enKid (1998-2000)[18], existen otros realizados en algunas comunidades o provincias sobre prevalencia de obesidad infantil que aportan datos geográficos concretos y que emplean diferentes metodologías.

Dentro de dichos estudios, destaca el estudio enKid, por ser el único estudio epidemiológico observacional de diseño transversal reciente, realizado sobre una muestra poblacional representativa de la población española de 2 a 24 años y en el que se analizaron los factores determinantes de la obesidad.

A partir de los resultados del estudio enKid[18], en España se estima la prevalencia de obesidad en el 13,9% al usar como criterio según el percentil 97th de las tablas de Hernández[12]. La prevalencia de sobrepeso y de obesidad (sobrecarga ponderal) es del 26,3% y la de sólo sobrepeso del 12,4%. La prevalencia de obesidad es superior en varones (15,6%) que en mujeres (12,0%) y también la de sobrepeso. Por edades, la obesidad es más elevada en edades más jóvenes (de 6 a 13 años) (Tabla 1).

En la tabla 2 se exponen algunas variables relacionadas con la obesidad y el sobrepeso. Por zonas geográficas destacan Canarias y el Sur (Andalucía) por encima de la media y el Noreste por debajo. El problema es más frecuente entre los niños y jóvenes de entornos socioeconómico y educativo menos favorecidos.

En el estudio enKid se analizaron los factores determinantes de la obesidad. Se consideraron por un lado los aspectos sociodemográficos y en otro apartado aquellos factores relacionados con los estilos de vida. Dentro de éstos, la lactancia materna al menos durante tres meses presentaba un efecto protector en los niños pequeños, lo mismo que el consumo de 4 o más raciones de frutas y verduras al día; un patrón de ingesta que aporte menos del 35% de

TABLA 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil y juvenil española según los percentiles 85 y 97 de Orbegozo, 1988, y según los criterios de Cole. Estudio enKid (1998-2000)

Sexo	Prevalencia					
Edad (años)	Sobrepeso ≥ P85 - < P97 % (IC del 95%)	Cole	Obesidad ≥ P97 % (IC del 95%)	Cole	Sobrepeso y obesidad ≥ P85 % (IC del 95%)	Cole
Total						
2-5	9,9 (6,8-13,0)	27,5	11,1 (7,9-14,3)	9,0	21,0 (16,8-25,2)	36,5
6-9	14,5 (11,1-17,9)	33,5	15,9 (12,4-19,4)	9,2	30,4 (26,0-34,8)	42,7
10-13	14,6 (11,7-17,5)	26,0	16,6 (13,5-19,7)	4,7	31,2 (27,3-35,1)	30,7
14-17	9,3 (7,1-11,5)	21,2	12,5 (10,0-15,0)	5,9	21,8 (18,7-24,9)	27,1
18-24	13,2 (11,5-14,9)	20,0	13,7 (11,9-15,5)	4,0	26,9 (24,6-29,2)	24,0
Total	12,4 (11,3-13,5)	23,9	13,9 (12,7-15,1)	5,8	26,3 (24,8-27,8)	29,7
Varones						
2-5	9,3 (5,2-13,4)	21,9	10,8 (6,4-15,2)	7,6	20,1 (14,4-25,8)	29,5
6-9	16,0 (11,0-21,0)	37,0	21,7 (16,1-27,3)	11,2	37,7 (31,1-44,3)	48,2
10-13	20,0 (15,3-24,7)	33,3	21,9 (17,0-26,8)	6,6	41,9 (36,1-47,7)	39,9
14-17	10,4 (7,1-13,7)	29,2	15,8 (11,9-19,7)	9,2	26,2 (21,5-30,9)	38,4
18-24	14,9 (12,0-17,8)	27,5	12,6 (9,9-15,3)	5,9	27,5 (23,9-31,1)	33,4
Total	14,3 (12,6-16,0)	29,3	15,6 (13,8-17,4)	7,6	29,9 (27,7-32,1)	36,9
Mujeres						
2-5	10,4 (5,9-14,9)	33,7	11,5 (6,8-16,2)	10,6	21,9 (15,8-28,0)	44,3
6-9	13,1 (8,5-17,7)	29,9	9,8 (5,8-13,8)	7,1	22,9 (17,2-28,6)	37
10-13	9,1 (5,7-12,5)	18,4	10,9 (7,2-14,6)	2,7	20,0(15,3-24,7)	21,1
14-17	8,0 (5,1-10,9)	12,8	9,1 (6,0-12,2)	2,4	17,1 (13,1-21,1)	15,2
18-24	11,3 (9,2-13,4)	12,0	14,9 (12,5-17,3)	2,0	26,2 (23,3-29,1)	14
Total	10,5 (9,1-11,9)	18,3	12,0 (10,5-13,5)	3,9	22,5 (20,6-24,4)	22,2

Fuente: Serra Majem et al., 2001[19] y Serra Majem et al., 2003[20].

la energía a partir de las grasas; el fraccionamiento de la ingesta en 3 o más raciones al día y un estilo de vida activo, esto es, practicar deporte habitualmente ≥ 2 días a la semana. Por el contrario, el consumo elevado de productos de bollería, refrescos azucarados y embutidos; un perfil dietético con ≥ 38% de la ingesta energética a partir de las grasas, la ausencia de la ración del desayuno y una baja actividad física, dedicando más ≥ 3 horas al día a ver TV aumentaba la probabilidad de ser obeso.

TENDENCIA EN LA PREVALENCIA DE OBESIDAD INFANTIL Y JUVENIL EN ESPAÑA

El análisis de la tendencia de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en España sólo puede hacerse después de asumir las limitaciones metodológicas inherentes a estas comparaciones seculares. Según los tres últimos estudios epidemiológicos sobre obesidad realizados en España: Paidos'84 (1985)[16], Ricardin 1992[17] y enKid (1998-2000)[18], el IMC medio a los 10 años en niños ha pasado de 18,1 en 1984, a 18,5 en 1992 y 18,8 kg/m^2 en 1998-2000, y a los 13 años de 18,4 (1984) a 20,4 (1992) y a 21,1 kg/m^2 (1998-2000).

Comparando la evolución del p95 por edades con los datos aportados por Hernandez y cols.[12] y el estudio enKid (1998-2000) (18) (Tabla 3) se observa un incremento incluso del 14,6% en función del grupo de edad, siendo superior en niños de 6 y 10 años, y en niñas de 18 años y menor a los 2 y 14 años, donde incluso disminuye. Cuando comparamos con el estudio Ricardin[17], observamos (Tabla 3) un incremento muy importante de los valores en varones a los 6 años y a los 14, siendo más uniformes los incrementos en mujeres donde incluso disminuye a los 14 años.

En la tabla 4 se recogen los estudios publicados en España en las dos últimas décadas sobre prevalencia de obesidad infantil[20-29]. En ella podemos observar cómo otros estudios realizados en algunas regiones españolas, aparte del mencionado enKid[18], también han demostrado esta tendencia al alza en la prevalencia de obesidad infantil. Uno de estos estudios que hizo un seguimiento de la prevalencia de

TABLA 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población española de 2 a 24 años según distintas variables determinantes. Estudio enKid (1998-2000)

Variable		Obesidad* ≥ P97	Sobrepeso y obesidad* ≥ P85
Tamaño de la población de residencia (nº de habitantes)	< 10.000	13,7	26,2
	10.000-50.000	14,7	25,8
	50.000-350.000	13,5	27,8
	> 350.000	13,5	25,1
	χ^2tend	0,74	0,66
Región	Centro	15,3	27,5
	Nordeste	9,8	21,8
	Norte	12,3	25,0
	Sur	15,6	29,4
	Levante	15,0	25,2
	Canarias	18,0	32,8
	χ^2	0,001	0,002
Nivel socioeconómico	Bajo	15,1	28,1
	Medio	13,5	24,5
	Alto	12,0	24,5
	χ^2tend	0,005	0,002
Nivel de instrucción de los padres	Bajos los dos	15,6	29,1
	Medios madre/ bajos-medios padre	14,1	25,8
	Altos padre/ bajos-medios madre	10,9	22,5
	Altos madre	13,5	24,8
	χ^2tend	0,15	0,02
Calidad del desayuno**: consumo d ecereales y/o lácteos y/o fruta	0	17,5	31,7
	1	13,4	26,1
	2	13,8	25,7
	3	8,7	18,0
	χ^2tend	0,065	0,006

**Puntos de corte: Percentil 85 y Percentil 97 de las tablas de Hernández et al., 1988.*
***Calidad del desayuno de 0 (mala) a 3 (muy buena); se otorga un punto por cada grupo –cereales, lácteos, frutas– consumido habitualmente en el desayuno.*
Fuente: Serra Majem et al., 2003[20].

la obesidad infantil en Navarra fue el PECNA (Prevención de enfermedades cardiovasculares en Navarra) iniciado en el año 1987 mediante la realización de un corte transversal sobre una muestra de 6.336 niños. De esta población se seleccionó en el año 1993 a 1.164 (correspondientes a los 4, 10 y 17 años) de los cuales participaron en el seguimiento 737. El seguimiento de la población analizada demostró un aumento del 5% de la población obesa desde 1987 a 1993. Este aumento se debió fundamentalmente al grupo de chicos y chicas que habían pasado, durante este periodo de tiempo, desde los 4 a los 10 años de edad, con un aumento de un 8,3%. También fue significativo el incremento en la prevalencia de obesidad del grupo que pasó de los 10 a los 16 años (un 5% de aumento). Sin embargo, no se produjo variación en el paso de los 17 a los 23 años. Y para este grupo de edad, en los varones habían aumentado la prevalencia de obesidad mientras que había disminuido en mujeres[21].

Por otra parte Rios y cols., en 1999[22], estudiaron la modificación de la prevalencia de obesidad en Pontevedra sobre dos muestras de niños de edades comprendidas entre 6 y 15 años (1.131 niños en 1985 y 903 en 1995) en un período de 10 años (1985-1995), distinguiendo entre zonas costeras y de interior. Clasificó el sobrepeso y la obesidad mediante los percentiles 85th y 95th respectivamente de las tablas de Orbegozo. La obesidad se incrementó significati-

TABLA 3. Tendencia en el percentil 95 del IMC en España 1980-2000 y 1992-2000

Tendencia 1980-2000*

	Varones p95			Mujeres p95		
Edad (años)	**Hernández 1980**	**enKid 1998-2000**	**% incremento**	**Hernández 1980**	**enKid 1998-2000**	**% incremento**
2	19,2	20,0	4,0	19,2	18,8	-2,1
6	18,7	21,4	12,6	19,7	21,1	6,6
10	21,0	24,6	14,6	21,7	23,3	6,9
14	24,3	27,6	12,0	25,5	25,7	0,8
18	27,0	29,3	7,8	24,3	27,0	10,0

Tendencia 1992-2000

	Varones p95			Mujeres p95		
Edad (años)	**Ricardin 1992**	**enKid 1998-2000**	**% incremento**	**Ricardin 1992**	**enKid 1998-2000**	**% incremento**
6	20,7	24,4	15,2	21,0	22,8	7,9
10	23,2	23,7	2,1	23,9	25,0	4,4
14	26,1	30,4	14,1	27,8	27,4	-1,5
18	29,5	30,1	2,0	27,6	28,3	2,5

Datos suavizados. Fuente. Serra Majem et al., 2001[19].

TABLA 4. Estudios de prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en las dos últimas décadas

Lugar de realización	**Ámbito Año**	**Edad (años) Tamaño muestra (n) Sexo (V o M)**	**Tipo de estudio**	**Índice utilizado para definir obesidad/ sobrepeso**	**Prevalencia**	**Bibliografía**
Navarra Estudio PECNA (Prevención de enfermedades cardio-vasculares en Navarra)	Regional 1987-1993	1987: n =1.164 1993: n = 737 Edades de 4, 10 y 17	Longitudinal de cohortes	IMC > p90 por edad y sexo: obesidad	1987 Obesidad: 9,7% 1993 Obesidad: 14,7%	Reparaz et al., 1998[21]
Pontevedra	Provincial 1995 1985	1985 (6-15 años) (n = 1.131) 1995 (6-15 años) (n= 903)	2 estudios transversales	IMC> p85 sobrepeso IMC> p95 sobrepeso elevado	1985 Sobrepeso + sobrepeso elevado= 11,7% Sobrepeso elevado= 2,7% 1995 Sobrepeso+ sobrepeso elevado= 18,1% Sobrepeso elevado= 6,8%	Rios et al., 1999[22]
Navarra	Regional Rural 2000	2000 10-14 años (176V-184M) (tb datos mismos niños de 1998.96 y 94)	Retrospectivo longitudinal	IMC p75-p90: sobrepeso IMC p90: sobrepeso elevado (Hernández)	2000 Sobrepeso 17,5% Obesidad: 16,4%	Durá et al., 2001[23]

.../...

TABLA 4. Continuación

Lugar de realización	Ámbito Año	Edad (años) Tamaño muestra (n) Sexo (V o M)	Tipo de estudio	Índice utilizado para definir obesidad/ sobrepeso	Prevalencia	Bibliografía
Aragón	Regional 1985 1995	6-7 años n = 90.997 (45.970 V, 45027 M) 13-14 años: n = 106.284 (52.772 V-53.512 H)	9 estudios transversales axiales	IMC> p95 obesidad	1985 6-7 años: 6,4% V y 10,0% M 13-14 años: 3,1 V y 1,1% M 1995 6-7 años: 14,2% V y 17,7% M 13-14 años: 6,0% V y 1,5% M	Moreno et al. 2001[24]
Estudio 4 provincias (Cádiz, Murcia, Madrid, Orense)	Regional 1998-2000	6-8 años n = 1.275	Transversal	Criterios de la IOTF (Cole)	Obesidad = 9,4% niños Obesidad = 10,5% niñas	Garcés C, Oya M, 2002[25]
Cuenca	Ciudad 1992 1998	1992 9-12 años N = 307 1998 (cohorte 1992) y nueva muestra de 9-13 años nº total 1.015 (244 de cohorte 1992)	Transversal cohorte	Criterios de IOTF (Cole)	1998 Sobrepeso: 26,8% Obesidad: 3,9% El 72% de los individuos de la cohorte tenían el mismo estado ponderal que en 1992	Martínez Vizcaíno et al. 2002[26]
Galicia	Regional	6-17 (n = 1105)	Transversal	Criterios de NHANES I IMC p85-p95: riesgo de sobrepeso IMC > p95: sobrepeso	6 años: sobrepeso 19,5%V y 18,9% M; obesidad: 20,4% V y 20,2 M 17 años: sobrepeso 24,8% V y 24,5 M; obesidad 27,7% H y 28,5 M (aporta datos edades 6-17 años)	Crescence et al., 2003[27]
Estudio enKid	Nacional 1998-2000	2-24 años n = 3.534	Transversal	IMC > p85 sobrepeso IMC > p97 obesidad (Hernández) Criterios de IOTF (Cole)	Sobrepeso 26,3% Obesidad (p97) 13,9% Sobrepeso (Cole): 24,4% Obesidad (Cole): 6,3%	Serra-Majem et al., 2003[20]

.../...

TABLA 4. Continuación

Lugar de realización	Ámbito Año	Edad (años) Tamaño muestra (n) Sexo (V o M)	Tipo de estudio	Índice utilizado para definir obesidad/ sobrepeso	Prevalencia	Bibliografía
Estudio AVENA (5 ciudades: Granada, Madrid, Murcia, Santander, Zaragoza)	Ciudades 2000-2002	13-18 años n = 2.320 (1.192 V y 1.128 M)	Transversal	Criterios de la IOTF (Cole)	Sobrepeso+ obesidad H: 25,7% Sobrepeso+ obesidad M: 19,1% Obesidad H: 5,7% Obesidad M: 3,1%	Moreno et al., 2005[28]
País Vasco	Regional 2004-2005	13-18 años n = 1.178	Transversal	Criterios de la IOTF (Cole)	Obesidad: 5,4% (6% H y 4,7% M) Sobrepeso: 22,9%	Larrañaga et al., 2007[29]

vamente desde el 2,7 al 6,8% y el sobrepeso desde el 11,7 al 18,1%. Distinguiendo según el área, este incremento se produjo predominantemente en las zonas de interior frente a las costeras.

Asimismo, desde 1985 a 1995 el equipo encargado de llevar a cabo la Encuesta de Salud Escolar de Aragón estudió la totalidad de la población de niños (6-7 años de edad) y adolescentes (13-14 años de edad). Se estudiaron un total de 90.997 niños de entre 6 y 7 años en nueve estudios sucesivos entre 1985 y 1995. Se examinaron también 106.284 adolescentes de entre 13 y 14 años de edad. Usando el p95 para definir obesidad se observó un aumento importante de la tendencia de obesidad especialmente llamativo en las edades de 6-7 años donde en niños la prevalencia aumentó del 6,4 al 14,2% y en niñas desde el 10,0 al 17,7%. En los niños de 13-14 años, la tendencia al incremento de obesidad sólo resultó significativa en hombres[24].

Por último, Martínez Vizcaíno y cols.[26] estudiaron la evolución en seis años de escolares de la ciudad de Cuenca. En el estudio en 1992, participaron 307 y en 1998 ampliaron además de la cohorte la muestra estudiada a 1.015 individuos. De la cohorte inicial examinada en 1992, permanecían 122 varones y 122 mujeres en 1998. Al analizar la persistencia en 1998 en el mismo estado ponderal de 1992 más del 72% de los individuos tenían en 1998 el mismo estado ponderal que en 1992.

La epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España dibuja un marco operativo para su prevención y control si bien requiere de una armonización metodológica cuyo camino en España se fragua desde el propio estudio Enkid y la Estrategia NAOS del Ministerio de Sanidad y Consumo[30,31].

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes 2006; 1 (1): 11-25.
2. Bautista-Castaño I, Sangil- Monroy M, Serra-Majem L. Conocimientos y lagunas sobre la implicación de la nutrición y la actividad física en el desarrollo de la obesidad infantil y juvenil. Med Clín (Barc) 2004; 123 (20): 782-93.
3. Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. Am J Clin Nutr 1997; 66: 1094-101.
4. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2005; 115: 22-7.
5. Venn AJ, Thomson RJ, Schmidt MD, et al. Overweight and obesity from childhood to adulthood: a follow-up of participants in the 1985 Australian Schools Health and Fitness Survey. Med J Aust 2007; 186: 458-60.
6. Lobstein T, Jackson-Leach R. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2. Numbers of children with indicators of obesity-related disease. Int J Pediatr Obes 2006; 1 (1): 33-41.
7. Gibson RS. Principles of Nutricional Assessment. New Cork: Oxford University Press; 1990.
8. Valtueña Martínez S, Arija Val V, Salas-Salvadó J. Estado actual de los métodos de evaluación de la composición corporal: descripción, reproductibilidad, precisión, ámbitos de aplicación, seguridad, coste y perspectivas de futuro. Med Clín (Barc) 1996; 106: 624-35.
9. Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19 (3): 327-41.
10. Chinn S. Definitions of childhood obesity: current practice. Eur J Clin Nutr 2006; 60 (10): 1189-94.
11. Cole TJ. Weight-stature indices to measure underweight, overweight, and obesity. En: Himes JH, editor. Anthropometric

assessment of nutritional status. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 83-111.

12. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo Fundación F. Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988.
13. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-3.
14. World Health Education. An evaluation of infant growth. Geneva: WHO NUT/94:8; 1994.
15. Garza C, De Onis M. A new international growth reference for young children. Am J Clin Nutr 1999; 70 (Suppl.): 169S-72S.
16. Paidos'84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Paidos'84. Madrid: Gráficas Jomagar; 1985.
17. Grupo Colaborativo Español para el Estudio de Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio Ricardin II: valores de referencia. An Esp Pediatr 1995; 43: 11-7.
18. Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and deteminants of obesity in Spanish children and young people. Br J Nutr 2006; 96 (Suppl. 1): S67-72.
19. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio en-Kid (1998-2000). En: Serra L, Aranceta J, eds. Obesidad infantil y juvenil. Barcelona: Masson; 2001. p. 81-108.
20. Serra Majem Ll, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). Med Clín 2003; 121 (19): 725-32.
21. Repáraz F, Chueca M, Elcarte R, Iñigo J, Oyarzábal M, Villa I. Child obesity in Navarra: evolution, tendency and relation between child and adult obesity. Pecna study. An Sist Sanit Navar 1998; 21 (3): 293-300.
22. Ríos M, Fluiters E, Pérez Méndez LF, García-Mayor EG, García-Mayor RV. Prevalence of childhood overweight in Northwestern Spain: a comparative study of two periods with a ten year interval. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23 (10): 1095-8.
23. Durà Travé T, Mauleón Rosquil C, Gúrpide Ayarra N. Assessment of the nutritional state of a 10-14 year-old adolescent population in primary care. Evolution study (1994-2000). Aten Primaria 2001; 30; 28 (9): 590-4.
24. Moreno LA, Sarría A, Fleta J, Rodríguez G, González JM, Bueno M. Sociodemographic factors and trends on overweight prevalence in children and adolescents in Aragón (Spain) from 1985 to 1995. J Clin Epidemiol 2001; 54 (9): 921-7.
25. Garcés C, Lasunción MA, Ortega H, López Cubero L, Benavente M, Rubio R, et al. Estudio Cuatro Provincias. Metabolic factors in school children population associated with adult cardiovascular mortality. Four provinces´ study. Med Clín (Barc) 2002; 118 (20): 767-70.
26. Martínez Vizcaíno F, Salcedo Aguilar F, Rodríguez Artalejo F, Martínez Vizcaíno V, Domínguez Contreras ML, Torrijos Regidor R. Obesity prevalence and tracking of body mass index after a 6 years follow up study in children and adolescents: the Cuenca Study, Spain. Med Clín (Barc) 2002; 21; 119 (9): 327-30.
27. Crescente JL, Martín R, Cardesín JM, Romero JL, Pinto D. Estudio del riesgo de sobrepeso y sobrepeso en escolares de Galicia entre 6 y 17 años. An Pediatr 2003; 58 (6): 523-8.
28. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarría A, et al. AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metab 2005; 49 (2): 71-6.
29. Larrañaga N, Amiano P, Arrizabalaga JJ, Bidaurrazaga J, Gorostiza E. Prevalence of obesity in 4-18-year-old population in the Basque Country, Spain. Obes Rev 2007; 8 (4): 281-7.
30. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Bellido D, de la Torre ML, Formiguera X, Moreno B. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. Public Health Nutr 2007; 10 (10A): 1187-93.
31. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Pérez-Rodrigo C, Ngo J, Aranceta J. Methodological limitations in measuring childhood and adolescent obesity and overweight in epidemiological studies: does overweight fare better than obesity? Public Health Nutr. 2007; 10 (10A): 1112-20.

Complicaciones de la obesidad

J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana[1]

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia.
[1]Sección de Nutrición Infantil. Hospital Lluis Alcanyis. Xàtiva, Valencia

RESUMEN

La obesidad pediátrica es un problema global complejo y creciente. La obesidad en la infancia aumenta el riesgo de obesidad en el adulto y se asocia con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia. No hay consenso acerca de los criterios que debe cumplir el síndrome metabólico en la edad pediátrica. La identificación de los factores etiológicos en el desarrollo del síndrome metabólico es importante para que se puedan instaurar medidas preventivas.

Palabras Clave: Diabetes mellitus; Dislipemia; Hipertensión; Obesidad; Síndrome metabólico; Sobrepeso.

ABSTRACT

Pediatric obesity is a complex and growing global problem. Childhood obesity increases the risk of obesity in adulthood and is associated with cardiovascular disease risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia . There is not consensus about the criteria of the metabolic syndrome in pediatric age. Identification of etiological factors for the development of metabolic syndrome is important so that suitable measures can be instituted to prevent the syndrome.

Key Words: Diabetes mellitus; Dyslipidemia; Hypertension; Metabolic syndrome; Obesity; Overweight.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años no sólo ha aumentado la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes sino que su mayor estudio ha permitido comprobar que puede conllevar nuevas y más serias complicaciones. Así, en publicaciones del año 1995[1] indicábamos las repercusiones que más preocupaban de la obesidad infantil (Tabla 1) y que no coinciden con la mayor preocupación actual hacia un mayor riesgo constatado de enfermedad cardiovascular. Así, mientras entonces aún no se habían sentado las bases del síndrome metabólico en adultos, actualmente la preocupación ya es delimitar dicho concepto en la infancia y adolescencia.

En efecto, actualmente se sabe que la obesidad se asocia con un incremento del riesgo a padecer alteraciones del metabolismo lipídico, resistencia a la insulina e hipertensión; estas comorbilidades, especialmente si ocurren con obesidad abdominal, se agrupan bajo la denominación de síndrome metabólico el cual en adultos predispone al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica y diabetes tipo 2[2-4]. Otra comorbilidad importante y frecuente en pacientes obesos son las alteraciones psicológicas.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO

La asociación entre alteraciones del metabolismo lipídico y obesidad está ampliamente documentada desde los clásicos estudios epidemiológicos Muscatine y Bogalusa[5,6]. En concreto, los niños y adolescentes obesos tienden a presentar concentraciones elevadas de colesterol total, C-LDL, y de triglicéridos, y disminuidas de C-HDL. Asimismo, la tendencia a persistir en el tiempo *(tracking)* de estas concentraciones patológicas hace que la probabilidad de que niños obesos se conviertan en adultos obesos con dislipemia sea alta, por lo que tienen un especial riesgo de aterogénesis y de ECV. Se estima que el 77% de niños obesos serán adultos obesos, y es probable que la persistencia de los factores de riesgo de ECV a lo largo de la infancia sea la que confiera dicho riesgo, más que la misma obesidad[7], de ahí la importancia de la identificación de estos factores de riesgo en niños obesos.

Además, estas alteraciones del metabolismo lipídico se asocian con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. La

Correspondencia: Dr. Jaime Dalmau. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):35-40

TABLA 1. Repercusiones de la obesidad[1]

Alteraciones psíquicas
- Disminución de la autoestima

Alteraciones del crecimiento
- Edad ósea y pubertad aceleradas

Alteraciones respiratorias
- Hipoventilación primaria
- Síndrome de Pickwick

Alteraciones dermatológicas
- Estrías
- Infecciones

Alteraciones ortopédicas
- Pie plano, genu valgum
- Epifisiólisis de la cabeza femoral
- Enfermedad de Blount

Alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono

Alteraciones del metabolismo de lípidos

Hipertensión

Alteraciones digestivas
- Estreñimiento

Persistencia en el adulto
- Aumento de la severidad de los anteriores
- Litiasis biliar
- Diabetes tipo II
- Alteraciones de la coagulación
- Alteraciones venosas
- Disminución expectativa de vida

hiperinsulinemia se asocia con aumento de la síntesis de C-VLDL y por tanto contribuye al aumento de triglicéridos y de C-LDL en plasma. La resistencia a la acción de la insulina sobre la lipoprotein-lipasa en los tejidos periféricos puede contribuir también al aumento de triglicéridos y de C-LDL, y en esta situación la capacidad de degradación del C-HDL supera a su capacidad de síntesis[8].

HIPERTENSIÓN

Numerosos estudios han confirmado la asociación entre ganancia ponderal, porcentaje de grasa corporal, hiperinsulinismo e hipertensión[2,3] aunque algunos han sugerido que la interacción existente entre el hiperinsulinismo y la hipertensión puede ser independiente de la obesidad[8].

El hiperinsulinismo puede favorecer la hipertensión por varios mecanismos:

- Por estimulación del sistema nervioso simpático, pues se ha constatado que la hiperinsulinemia en obesos se acompaña de cifras elevadas de noradrenalina plasmática.
- Por la retención renal de sodio, como consecuencia de la estimulación directa de la actividad ATPasa sodio-potasio.

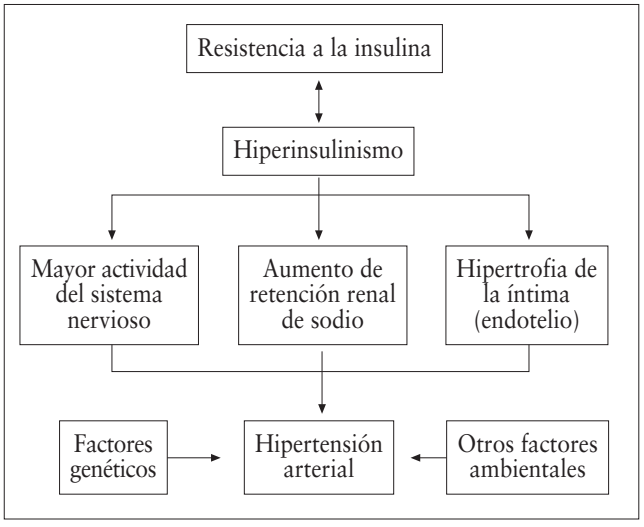

FIGURA 1. Patogenia de la hipertensión arterial en la obesidad infantil.

- Por facilitar la proliferación de células musculares lisas de la capa media, con migración posterior a la íntima, favoreciendo la hipertrofia vascular.

Además de estos mecanismos, una predisposición genética y otros factores ambientales serían la causa de la hipertensión en estos pacientes, la cual puede ser reversible con la pérdida de peso (Fig. 1).

Diferentes estudios epidemiológicos han mostrado la tendencia a mantener las cifras de tensión arterial a lo largo de la edad pediátrica hasta llegar a adultos. Sin embargo existen múltiples mecanismos genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo de la hipertensión, por lo que es difícil valorar en qué medida la obesidad y/o la hiperinsulinemia influyen en su génesis[8].

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

En la obesidad se producen unas alteraciones en la homeostasis de la glucemia. A diferencia de lo que ocurre en el adulto, en el niño y el adolescente hay una acción deficiente de la insulina más que una disminución del número de células beta pancreáticas[9]. Los cambios iniciales que provoca esta situación son trastornos antilipólisis mediados por la insulina y disminución del aclaramiento de la glucosa con lo que hay un incremento de la resistencia a la insulina que acaba ocasionando hiperinsulinemia. Estas alteraciones ocurren antes de que se produzca hiperglucemia (Fig. 2)[3].

El riesgo de que se desarrolle una diabetes mellitus tipo 2 aumenta con el tiempo de duración de la obesidad y de la intensidad de la misma. En niños y adolescentes suele ser asintomática, aunque puede haber hallazgos casuales (glucosuria), o signos inespecíficos (moniliasis vaginal)[8].

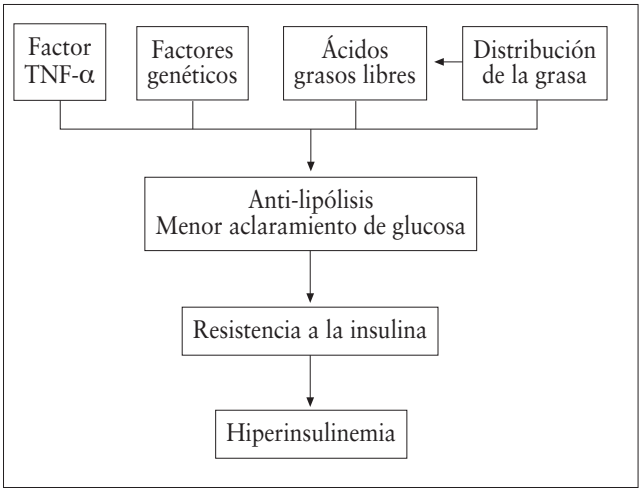

FIGURA 2. Obesidad y resistencia a la insulina. Mecanismo patogénico.

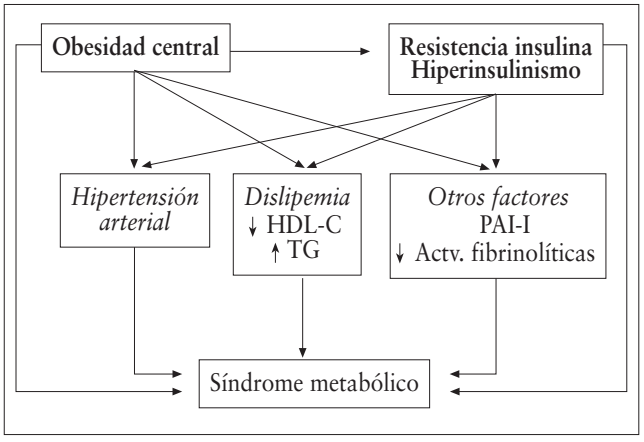

FIGURA 3. Patogenia del síndrome metabólico.

Asimismo, la hiperinsulinemia produce un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y de la reabsorción del sodio, así como una mayor actividad del sistema nervioso simpático. Estos cambios también contribuyen a la aparición de la dislipemia y de la hipertensión[3,4].

El mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad induce resistencia a la insulina no es bien conocido. Muchos factores pueden ser importantes e interactivos, incluyendo el factor TNF-alfa, los ácidos grasos libres, el patrón de distribución de la grasa y anomalías genéticas[10]. La grasa visceral se caracteriza por una alta actividad lipolítica con incremento de la producción de ácidos grasos libres que por vía portal van al hígado; asimismo segrega una serie de sustancias (leptina, resistina, adiponectina, angiotensina, PAI-1, citoquinas, etc.) las cuales, junto a unas alteraciones en la concentración de hormonas (aumento de glucocorticoides, disminución de hormona del crecimiento y de IGF 1, etc.) serían los responsables de la aparición de la resistencia a la insulina así como de otras comorbilidades como la dislipemia, la hipertensión y la tendencia a la trombogénesis[10,11]. El acúmulo de la grasa intraabdominal con esta alta actividad metabólica sería la responsable de este cortejo sindrómico. De ahí la importancia de medir la circunferencia abdominal como indicador de la presencia de dicho tejido adiposo[4,10].

SÍNDROME METABÓLICO

Las comorbilidades asociadas a la obesidad referidas anteriormente son un agrupamiento de factores de riesgo para el desarrollo de la ECV aterosclerótica, lo cual está demostrado en adultos[3,10,11]. En este sentido, en 1988 Reaven describió el llamado "síndrome X" como la asociación de obesidad central, hiperinsulinemia, dislipemia y propensión a padecer enfermedad coronaria[12]. Posteriormente se ha denominado síndrome metabólico (SM).

Desde la descripción inicial de Reaven se han propuesto distintas definiciones del SM en el adulto, en los que los parámetros más usuales son:

- Obesidad global (medido por el IMC) o central (medido por la circunferencia abdominal).
- Resistencia a la insulina.
- Dislipemia aterogénica (aumento de LDL-colesterol y de triglicéridos con descenso de HDL-colesterol).
- Trastornos de la homeostasis de la glucosa (glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa).
- Hipertensión arterial.
- Microalbuminuria.

Aunque la patogénesis del SM y de cada uno de sus componentes es complejo y no bien conocido, se acepta que la obesidad central y la resistencia a la insulina son los dos factores causales más importantes (Fig. 3)[13,14].

Las dos definiciones más aceptadas en adultos son las referidas por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)[15] y por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP)[16].

Según la definición de la IDF se acepta que una persona tiene SM si asocia:

a) Obesidad Central (definida como circunferencia abdominal según la etnia (para población europea se aceptan como valores límite 94 cm en varones y 80 cm en mujeres). Si el IMC es mayor de 30 kg/m^2, la obesidad central se asume y no hace falta medir la circunferencia abdominal.
b) Dos de los siguientes cuatro factores:
   1. TG elevados (≥ 150 mg/dl) o recibe tratamiento específico por esta anomalía.
   2. HDL reducido (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres) o recibe tratamiento específico por esta anomalía.

3. Hipertensión arterial (TA sistólica ≥ 130 o TA diastólica ≥ 85 mmHg) o recibe tratamiento específico por esta anomalía.
4. Glucemia elevada en ayunas (glucemia basal ≥ 100 mg/dl) o diagóstico previo de diabetes tipo 2.

Por su parte, el Panel III de Tratamiento en Adultos (ATP III) del NCEP[16] acuerda que para incluir a un individuo como afecto de SM debe cumplir 3 de 5 criterios:

a) Obesidad central (definida como circunferencia abdominal > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres).
b) TG elevados (≥ 150 mg/dl).
c) HDL reducido (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres).
d) Hipertensión arterial (TA sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg).
e) Glucemia basal ≥ 110 mg/dl.

El Panel III no encontró suficiente evidencia para recomendar medir de forma rutinaria la resistencia a la insulina (por ejemplo, determinando la insulinemia), el estado proinflamatorio (por ejemplo, mediante la proteína C reactiva de alta sensibilidad) o el estado protrombótico (por ejemplo, mediante el fibrinógeno o el inhibidor -1 del activador del plasminógeno). Estos criterios son, en realidad, factores de riesgo que predisponen al individuo a una diabetes tipo 2 y al desarrollo de ECV[17].

Aunque el SM puede demostrarse en la edad pediátrica, no existen unos criterios claramente definidos para su diagnóstico. Dado que cada uno de los factores involucrados tiene una tendencia *(tracking)* para mantenerse a lo largo de la infancia y adolescencia hasta llegar al período adulto, se ha propuesto extrapolar los criterios de adultos a los correspondientes a valores pediátricos para cada edad y sexo.

Las principales propuestas son las de De Ferranti[18], Cook[19] y la IDF[20]. Tienen en común que exigen 3 de 5 criterios, al igual que hacía la ATP III del NCEP para adultos.

Así, De Ferranti[18] propone:

a) Obesidad central (definida como circunferencia abdominal > percentil 75 para la edad y sexo [NHANES III]).
b) TG elevados (≥ 100 mg/dl).
c) HDL reducido (< 50 mg/dl excepto en adolescentes de 15-19 años, en los que el punto de corte es 45 mg/dl).
d) Tensión arterial superior al percentil 90 para la edad, sexo y talla.
e) Glucemia basal ≥ 110 mg/dl.

Por su parte, la definición de SM propuesta por Cook y cols.[19], basada en las directrices de la NCEP de 1992 y publicadas antes de la ATP III, usa unos criterios más restrictivos tanto lipídicos como de circunferencia abdominal. Así, para adolescentes propone:

a) Obesidad Central (definida como circunferencia abdominal > Percentil 90 para la edad y sexo (NHANES III).
f) TG elevados (≥ 110 mg/dl).
g) HDL reducido (< 40 mg/dl).
h) Tensión arterial superior al percentil 90 para la edad, sexo y talla.
i) Glucemia basal ≥ 110 mg/dl.

Finalmente, la IDF[20] propone una nueva definición de SM para niños y adolescentes, en la que la medida de la cintura es el principal componente. La definición se divide según los grupos de edad: edades entre los 6 y los 10; entre los 10 y los 16; y de más de 16. La IDF indica que el síndrome metabólico no debe diagnosticarse en niños de menos de 10 años, pero en los que tengan obesidad abdominal se deberá insistir en la reducción de peso.

Para niños de más de 10 años, el síndrome metabólico se puede diagnosticar con la obesidad abdominal (utilización de los percentiles de la circunferencia de la cintura, que deben tener en cuenta las características étnicas[21]) y la presencia de dos o más características clínicas (triglicéridos elevados, bajo nivel de colesterol HDL, elevada presión arterial, aumento de la glucosa en el plasma). Para niños de más de 16 años se pueden utilizar los criterios de adulto de la FID.

Para niños entre 10 y 16 años, exige:

a) Obesidad central (definida como circunferencia abdominal superior al percentil 90 para la edad, sexo).
b) Dos de los siguientes cuatro factores:
   1. TG elevados (≥ 150 mg/dl).
   2. HDL reducido (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres).
   3. Hipertensión arterial (TAS ≥ 130 o TAD ≥ 85 mmHg).
   4. Glucemia basal ≥ 100 mg/dl (recomienda test de tolerancia oral de glucosa) o diagnóstico previo de diabetes tipo 2.

Según cuál sea el tipo de criterio empleado, las cifras de frecuencia son distintas y dispares. Así:

- En el estudio de Ferranti[18], la incidencia de SM en adolescentes americanos era del 1,6% de la población.
- En el trabajo de Cook[19], la incidencia de SM es del 4% en adolescentes y de hasta el 30% en adolescentes americanos con sobrepeso.
- En el estudio de Tapia y cols.[22], la incidencia de SM siguiendo criterios basados en los de NCEP-ATP III es del 20% en adolescentes obesos españoles.

En el futuro, cuando estos adolescentes sean adultos se podrá saber si estos criterios diagnósticos son o no adecuados. De hecho, en estudios en los que se emplean tipos distintos de criterios, la diferencia puede ser muy importante[23]. En cualquier caso, estos datos indican que el síndrome metabólico se puede iniciar ya en edad pediátrica. De hecho, publicaciones recientes[24] basadas en cohortes amplias de individuos indican que cuanto mayor es el IMC en la infancia, mayor es el riesgo de enfermedad coronaria en el adulto y que además, este riesgo aumenta con el aumento de la edad del niño y es mayor en niños que en niñas. No

obstante, no se han podido establecer unos puntos de corte del IMC a partir de los cuales haya un aumento brusco de riesgo.

En resumen, existe acuerdo en que el síndrome metabólico es el agrupamiento de una serie de datos clínicos que asociados incrementan el riesgo de desarrollo de ECV y de diabetes tipo 2, que la influencia de cada uno de los factores difiere en distintos individuos, y que el objetivo del tratamiento no es el síndrome metabólico en sí mismo sino el de cada uno de sus componentes (y otros que pueden concurrir en el mismo individuo como el tabaquismo). Sin embargo, actualmente no aporta nuevos datos sobre la patogénesis de la ECV aterosclerótica, y por tanto el objetivo del tratamiento sigue siendo el tratar a cada uno de los factores de riesgo, independientemente de que el paciente tenga o no varios o todos los componentes del síndrome metabólico; además, no predice un mayor riesgo de futuras complicaciones que el que predice individualmente cada uno de sus componentes[25]. Todo ello indica la necesidad de más estudios que aporten datos para valorar el auténtico significado clínico del síndrome metabólico.

En cualquier caso, la valoración de las posibles comorbilidades de un paciente obeso debe incluir:

1. Determinación del índice de masa corporal (peso/talla^2) utilizando tablas de referencia validadas. La medición del perímetro abdominal aumenta el valor predictivo de la presencia de los factores de riesgo citados anteriormente, disponiendo en España de gráficas de referencia realizadas con esta finalidad[26].
2. Determinación de la tensión arterial referida a la edad, sexo y talla[27].
3. Estudios analíticos para valoración de posible síndrome metabólico: glucemia en ayunas, insulina basal, colesterol total y sus fracciones, y triglicéridos.

Los pacientes con alguna de estas determinaciones analíticas patológicas y/o con hipertensión deben ser referidos a una Unidad especializada en el tratamiento de la obesidad. Asimismo, los pacientes obesos con otros factores de riesgo (historia familiar de obesidad mórbida, dislipemia, hipertensión y/o diabetes tipo 2; *acantosis nigricans*, ovario poliquístico, etc.) deben ser referidos para valoración de otros estudios como curva de glucemia tras sobrecarga de glucosa, determinación de hemoglobina glicosilada, EEG y RX de tórax (búsqueda de hipertrofia ventricular izquierda), determinación de microalbuminuria, etc.

ALTERACIONES PSICOLÓGICAS

Existe relativamente poca información sobre las relaciones existentes entre la obesidad infanto-juvenil y los factores psicosociales[3]. Los niños y adolescentes obesos tienen menor autoestima y tendencia a la depresión. Socialmente suelen estar aislados y tienen menos amigos que los no obesos, estableciéndose un círculo vicioso entre depresión y pérdida de la autoestima con problemas de integración social[28]. Además la depresión influye para que tengan mayor índice de masa corporal cuando son adultos[29].

Ello obliga al pediatra a tener conocimientos básicos de psicopatología para detectar los problemas psicosociales que pueden tener los niños obesos, y en su caso iniciar el tratamiento y/o remitirlo a un centro especializado que disponga de psicólogo/psiquiatra dentro del equipo multidisciplinar que se requiere para tratar adecuadamente a los pacientes obesos[30].

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J. Obesidad pediátrica. Medicine 1995; 6: 3623-30.
2. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2002; 106: 143-60. Erratum in: Circulation 2002; 106: 1178.
3. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation 2005; 111: 1999-2012.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement.Curr Opin Cardiol 2006; 21: 1-6.
5. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. Pediatrics 1988; 82: 309-18.
6. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1999; 103: 1175-82.
7. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2001; 108: 712-8.
8. Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Circulation 2003; 107: 1448-53.
9. Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren-Boulton E. Management of type 2 diabetes in youth: an update. Am Fam Physician 2007; 76: 658-64.
10. Caterson ID, Hubbard V, Bray GA, Grunstein R, Hansen BC, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III:

worldwide comorbidities of obesity. Circulation 2004; 110: e476-83.

11. Estellés A, Dalmau J, Falcó C, Berbel O, Castelló R, et al. Plasma PAI-1 levels in obese children--effect of weight loss and influence of PAI-1 promoter 4G/5G genotype. Thromb Haemost 2001; 86: 647-52.
12. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
13. Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. Intern J Obes 2001; 25: 1782.
14. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Accesible en : http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429 (acceso 6-12-07).
15. Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med 2003; 4: S11-S18.
16. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
17. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2001; 108: 712-8.
18. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004; 19: 110: 2494-7.
19. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 821-7.
20. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007; 369: 2059-61.
21. Yamada S, Tsukamoto Y, Irie J. Waist circumference in metabolic syndrome. Lancet 2007; 370: 1541-2.
22. Tapia L, López JP, Jurado A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. An Pediatr (Barc) 2007; 67: 352-61.
23. Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Adeli K, Delavari A, Majdzadeh R, For The Caspian Study Group. Paediatric metabolic syndrome and associated anthropometric indices: the CASPIAN Study. Acta Paediatr 2006; 95: 1625-34.
24. Baker J, Olsen L,Sørensen T. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. N Engl J Med 2007; 357: 2329-37.
25. Greenland P. Critical questions about the metabolic syndrome. Circulation 2005; 112: 3675-6.
26. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. Acta Paediatr. 2002; 91: 1307-12.
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555-76.
28. Lumeng JC, Gannon K, Cabral HJ, Frank DA, Zuckerman B. Association between clinically meaningful behavior problems and overweight in children. Pediatrics 2003; 112: 1138-45.
29. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. The association between childhood depression and adulthood body mass index. Pediatrics 2001; 107: 1049-56.
30. Ferrer B, Fenollosa B, Ortega S, González P, Dalmau J. Tratamiento multidisciplinario de la obesidad pediátrica. Resultados en 213 pacientes. An Esp Pediatr 1997; 46: 8-12.

Medidas preventivas en la obesidad infantil

L.A. Moreno, G. Bueno[1], S. Bel, M. Bueno[1]

E.U. Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza. [1]Departamento de Pediatría. Universidad de Zaragoza. Zaragoza

RESUMEN

En la gran mayoría de los países, la obesidad infantil ha aumentado de manera considerable en los últimos años. Los niños con obesidad presentan numerosos signos y síntomas de enfermedad, ya desde la infancia, lo cual puede acarrear consecuencias graves en la vida adulta. Desde el punto de vista sanitario, lo más adecuado para afrontar este problema es la prevención primaria. Este artículo se dedica a sintetizar los distintos aspectos relevantes desde el punto de vista de la prevención de la obesidad infantil. Se deben desarrollar programas de intervención que permitan mejorar la ingesta de alimentos y aumentar el tiempo dedicado a realizar actividad física en la población infantil. Para ello, los profesionales de la salud y de la educación tendrán un papel destacado. Esta intervención será más positiva, siempre y cuando el contexto social y el político sean favorables. En todos los casos, será necesario realizar la evaluación de los programas, con el fin de saber si son realmente eficaces. Los nuevos programas a desarrollar deberán estar basados en experiencias previas que hayan tenido resultados positivos. Como la mayoría de las intervenciones hasta el momento actual no han sido de gran eficacia, es necesaria mucha más investigación en este campo en el futuro.

Palabras Clave: Obesidad infantil; Prevención primaria; Programas de prevención.

ABSTRACT

In the great majority of the countries, childhood obesity has increased considerably in the last years. Obese children present with several signs and symptoms of the disease, already during childhood, leading to major consequences in adult life. From a public health point of view, the most adequate approach for this problem is primary prevention. The current article is devoted to summarize the relevant aspects related with childhood obesity prevention. We need to develop intervention programmes allowing to improve dietary intake and increase the time devoted to physical activity in children and adolescents. To achieve this aim, health professionals and educators will have a major role. The most positive interventions will be obtained in a favourable social and political context. It will be always necessary to evaluate these programmes, aiming to know if they are really effective. The new programmes to be developed should be based in previous and successful experiences. As the majority of the interventions performed until now showed modest effects, more research is needed in the future in this field.

Key Words: Childhood obesity; Primary prevention; Prevention programmes.

INTRODUCCIÓN

En la gran mayoría de los países, la obesidad infantil ha aumentado de manera considerable en los últimos años[1,2]. Por esta razón, la comunidad científica admite que se trata de una verdadera epidemia que afecta, en este caso, a una enfermedad crónica de inicio a menudo precoz. La obesidad infantil no es sólo un problema de "peso" o estético. Ni siquiera es una manifestación temprana de un cúmulo de anomalías que aparecen en la vida adulta. Los niños con obesidad presentan numerosos signos y síntomas de enfermedad, ya desde la infancia, lo cual puede acarrear consecuencias graves en la vida adulta[3,4]. Entre éstas destaca sin duda la aparición del síndrome metabólico[5,6].

El elevado incremento de la obesidad infantil en los últimos años se debe con seguridad a un desequilibrio en el balance energético, en individuos susceptibles[7-9]. Sin duda,

Correspondencia: Prof. Luis A. Moreno. E.U. Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza. C/ Domingo Miral s/n. 50009 Zaragoza
E-mail: lmoreno@unizar.es
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):41-45

el estilo de vida actual favorece una elevada ingesta energética, ya que los alimentos disponibles lo están en gran cantidad y con frecuencia son de elevada densidad energética. Por otro lado, para los niños es cada vez más difícil poder moverse con libertad y realizar actividades al aire libre. Es mucho más fácil y seguro estar en casa viendo la televisión o usando juegos de ordenador o consola. De esta manera, las actividades sedentarias han aumentado de manera considerable en la población infantil en los últimos años[10].

Los pediatras deben dar respuestas a aquellos niños que ya presentan obesidad y ésta es una tarea en la cual se verán cada vez más involucrados en el futuro[11]. Desde el punto de vista sanitario, lo más adecuado para afrontar este problema es la prevención primaria. Por esta razón, este artículo se dedica a sintetizar los distintos aspectos relevantes desde el punto de vista de la prevención de la obesidad infantil.

CONCEPTOS GENERALES

Las estrategias de prevención de las enfermedades, desde el punto de vista de la Salud Pública, se pueden establecer a tres niveles:

1) Prevención primaria: su objetivo es disminuir la frecuencia o intensidad de los factores de riesgo, con el fin de disminuir la aparición de nuevos casos de enfermedad, en nuestro caso de obesidad en niños y adolescentes.
2) Prevención secundaria: su objetivo es la detección y tratamiento precoz de la enfermedad, con el fin de disminuir la prevalencia de la enfermedad de que se trate.
3) Prevención terciaria: su objetivo es evitar las complicaciones y secuelas de la enfermedad.

Una vez enunciados estos conceptos básicos, se comprende que la obesidad se puede situar en cualquiera de esos niveles, si bien, lo más adecuado será intentar desarrollar estrategias de prevención primaria, y por esa razón, a partir de ahora, sólo se hará referencia a este nivel de prevención.

En el diseño de los programas se deberá definir la población diana en la que se realizará la intervención, en función de la edad, sexo, características socio-económicas y/o historia familiar de obesidad u otras enfermedades crónicas. Se deberá también definir el cronograma de las actividades y los indicadores que permitirán evaluar, no solo la efectividad de la intervención en términos de composición corporal, sino también en cuanto a los comportamientos relacionados con la aparición de la obesidad, como son la dieta y la actividad física.

MARCO GENERAL DE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN

En el desarrollo de obesidad influye tanto el macro-ambiente como el micro-ambiente[12]. El micro-ambiente incluye los modelos de alimentación familiar, la actividad física que realizan los padres, las actitudes de los compañeros en relación con los estilos de vida, la publicidad sobre alimentación, y los factores socio-económicos de la familia, como el salario, el nivel educativo y la ocupación de los padres[13].

En cuanto al macro-ambiente, la globalización parece ser uno de los determinantes de la epidemia de obesidad, ya que ha conseguido que determinados sectores de la población no tengan posibilidades de acceder a dietas sanas con alimentos frescos, debido a su elevado coste, sustituyéndolo por comida elaborada barata, que supone un consumo elevado de calorías[14].

Como los determinantes de la epidemia de obesidad están interconectados entre si, ello implica la necesidad de una respuesta integrada que comprenda la participación de la comunidad y la voluntad e inversión política. Esto requiere una acción concertada a los niveles global, internacional, nacional y local. La clave y guía para esta acción conjunta debe ser el sector sanitario[15].

En Europa, se ha desarrollado en los últimos años la denominada *EU Platform for Action on Diet, Physical Activity and Health* (Plataforma europea para la acción en Dieta, Actividad Física y Salud. El propósito de esta plataforma es crear un foro para todos los sectores interesados en la prevención de la obesidad en Europa. De esta manera, se podrán explicar los planes para contribuir de manera concreta a la nutrición y actividad física saludables y la lucha contra la obesidad. Se informará también de las experiencias y resultados, de tal manera que se aumente el conocimiento y se establezcan procedimientos bien definidos de buenas prácticas a distintos niveles. Los campos de actuación de esta plataforma incluyen: a) información al consumidor, incluyendo el etiquetado; b) educación; c) promoción de la actividad física; d) *marketing* y publicidad; y e) composición de los alimentos, disponibilidad de alimentos saludables y tamaño de las porciones[16].

En España, se encuentra vigente un programa denominado "Estrategia NAOS" (Nutrición, Actividad física y Obesidad), que se publicó en el Boletín Oficial del Estado el 22 de enero de 2004. Esta estrategia tiene como objetivos relevantes para la obesidad infantil, los siguientes: a) invertir la tendencia de la prevalencia de obesidad y, de forma particular, de obesidad infantil; b) promover la práctica regular de actividad física y la adquisición y mantenimiento de un patrón de alimentación saludable y equilibrada en función del gasto energético; c) lograr una mejor atención a los pacientes con obesidad; y d) fortalecer los sistemas de vigilancia y de información sobre obesidad[17].

SECTORES A INVOLUCRAR EN LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN

El ámbito de implementación de los programas de prevención deben ser la escuela y el centro de salud, coordinados además con las estrategias nacionales y regionales. Sus actividades estarán dirigidas a la adquisición de hábitos saludables relacionados con el consumo de una dieta equili-

TABLA 1. Eficacia de programas de prevención primaria de la obesidad infantil en Europa

Autor	Edad (años)	N	Tiempo seguimiento	Intervención	Resultados
James et al. BMJ 2004	7-11	644	12 meses	Disminución bebidas carbonatadas	Efecto IMC: no Efecto prevalencia obesidad: no
Mueller et al. Int J Obes 2003	5-7	414	12 meses	Dieta + actividad física	Efecto IMC: no Efecto masa grasa (pliegues cutáneos): sí
Sahota et al. BMJ 2001	7-11	634	12 meses	Dieta + actividad física	Efecto IMC: no
Warren et al. Health Promot Int 2003	5-7	218	14 meses	Dieta Actividad física	Efecto prevalencia obesidad (IMC): no
Haerens L et al. Obesity 2006	11-15	2840	24 meses	Dieta Actividad física	Efecto IMC: sí en mujeres. No en varones
Reilly JJ et al. BMJ 2006	4,2 ± 0,2	545	12 meses	Actividad física	Efecto IMC: no

brada, el aumento de la actividad física y la disminución del sedentarismo.

En el ámbito sanitario, los profesionales más directamente implicados en la prevención de la obesidad son los pediatras, los médicos de familia y el personal de enfermería. El pediatra es una figura clave en la detección del problema y en la identificación de los obstáculos que presenta el niño para mantener un balance energético adecuado. El médico de familia juega un papel importante en el control del peso en la madre y el padre y podrá también reforzar la elección de hábitos saludables en el entorno familiar. Los profesionales de enfermería también son importantes, tanto a nivel de sus consultas, como en las visitas domiciliarias o la colaboración con los centros escolares. Estos profesionales pueden dedicar más tiempo a la educación sanitaria y a la promoción de hábitos saludables ya que, generalmente, tienen menos presión asistencial y pueden desarrollar educación sanitaria en grupo con la familia y los propios niños o adolescentes.

En los colegios e institutos, los profesores juegan un papel importante en la promoción de hábitos saludables, tanto relacionados con la dieta, como con la realización y promoción de la actividad física. El equipo directivo del centro, junto con la asociación de padres, tiene responsabilidad en la elección de los menús escolares, debiendo incluir alimentos saludables y una alimentación variada y equilibrada. La incorporación en el currículo escolar del ejercicio físico y el desarrollo de programas de promoción de la actividad física es imprescindible. No necesariamente deberá tratarse de juegos competitivos, ya que en muchas ocasiones hace sentirse excluidos a aquellos niños que no tienen aptitudes para el deporte competitivo. Estas actividades pueden desarrollarse mediante juegos cooperativos, que fomentan la relación en el grupo y aumentan la autoestima. El acceso al colegio, utilizando medios de transporte o caminando, es otra de las elecciones que pueden aumentar la actividad física de los escolares.

EFICACIA DE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN

En los últimos años, se han publicado dos revisiones sistemáticas sobre la eficacia de los programas de prevención primaria de la obesidad infantil[18,19]. La primera de ellas, más restrictiva en cuanto a criterios de inclusión de los diferentes estudios.

En la revisión Cochrane[18], se incluyen 22 estudios, de los cuales 16 se realizaron en Estados Unidos y únicamente cuatro en Europa. Los estudios europeos incluidos en la revisión, y otros publicados con posterioridad, pero con estándares semejantes de calidad, se resumen en la tabla 1[20-25]. En el estudio de James y cols.[20], se ha hecho un seguimiento posterior de dos años más, y se ha observado que el efecto supuestamente positivo en el índice de masa corporal (IMC) no se conserva[26]. Esta revisión[18] concluye que la mayoría de los estudios fueron de corta duración. Casi todos los estudios observan una mejora en la dieta o en los hábitos de actividad física. Además, los estudios que combinan la dieta y la actividad física muestran un efecto pequeño aunque significativo en el IMC.

La revisión de Doak y cols.[19] incluye 25 estudios, de los cuales 17 fueron efectivos, basados en una reducción significativa del IMC o de los pliegues cutáneos, en el grupo intervención. Una de las intervenciones fue efectiva pero se asoció también con un incremento de la prevalencia de malnutrición[27]. Los autores de la revisión[19] concluyen que la mayoría de las intervenciones fueron efectivas y recomiendan que se preste más atención a los efectos adversos de la

intervención, describiendo el impacto de la intervención en la distribución de frecuencias del IMC y de otros indicadores de adiposidad.

En el futuro, es necesario el desarrollo de otros programas bien diseñados, con muestras importantes de niños e incluyendo países del área mediterránea, como el nuestro, en los cuales la prevalencia de obesidad representa un problema incluso mayor que en los del norte de Europa[28,29].

Será importante también definir los criterios para valorar la eficacia de las intervenciones[30]. El IMC no parece ser el indicador más adecuado para valorar esta eficacia, ya que los cambios espontáneos a lo largo de la infancia son paralelos a los cambios en la masa no-grasa y no a los cambios en la masa grasa[31]. Este hecho es especialmente relevante para aquellas intervenciones que incluyen la promoción de la actividad física, ya que éstas tienden a aumentar la masa magra. Se deberían incluir, por lo tanto, indicadores de la masa grasa según edad, sexo y grupo étnico[32].

Los programas de prevención de la obesidad deberán comenzar lo más precozmente posible. Desde este punto de vista, parece importante asegurar un aporte nutricional adecuado ya durante el embarazo, ya que esto puede condicionar en parte el futuro de los recién nacidos[33]. En los últimos años, ha aparecido abundante evidencia científica sobre el *programming* nutricional, por lo que la nutrición perinatal tendría un efecto en la aparición de la obesidad y otras enfermedades relacionadas, en la vida adulta[34].

CONCLUSIONES

La obesidad infantil es un problema muy frecuente en los países desarrollados como España, que además ha aumentado de manera alarmante en los últimos años. Para combatir este problema, lo más importante parece que es desarrollar programas de intervención que permitan mejorar la ingesta de alimentos y aumentar el tiempo dedicado a realizar actividad física en la población infantil. Para ello, los profesionales de la salud y de la educación tendrán un papel destacado. Esta intervención será más positiva, siempre y cuando el contexto social y político sea favorable. En todos los casos, será necesario realizar la evaluación de los programas, con el fin de saber si son realmente eficaces. Los nuevos programas a desarrollar deberán estar basados en experiencias previas que hayan tenido resultados positivos. Como la mayoría de las intervenciones, hasta el momento actual no han sido de gran eficacia, es necesaria mucha más investigación en este campo en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bueno M, Bueno G, Bueno O. Obesidad y síndrome metabólico. Invest Nutr Alim Pediatr (Rev on-line) 2006; 4: 1-26. http://www.seinap.org
2. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross MM, Sarría A, et al. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metab 2005; 49: 71-6.
3. Dalmau J. Complicaciones de la obesidad. Rev Esp Pediatr 2008; 64(1): 35-40.
4. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. Lancet 2002; 360: 473-82.
5. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, García R, Tresaco B, Garagorri JM, Bueno M. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. J Physiol Biochem 2006; 62: 125-34.
6. Brambilla P, Lissau I, Flodmark C-E, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, et al. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line acrosspediatric metabolic syndrome. Int J Obes (London) 2007; 31: 591-600.
7. Rodríguez G, Moreno LA. Is dietary intake able to explain differences in body fatness in children and adolescents? Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006; 16: 294-301.
8. Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. Curr Op Clin Nutr Metab Care 2007; 10: 336-41.
9. Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007; en prensa.
10. Biosca M, Tomás C, Civitani E, Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Moreno LA. Consumo de televisión y nivel socioeconómico en niños y adolescentes. Rev Esp Pediatr 2007; 63: 458-63.
11. Moreno LA. Interventions to improve cardiovascular risk factors in obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: 433-5.
12. Moreno LA, Tomás C, González-Gross M, Bueno G, Pérez-González JM, Bueno M. Micro-environmental and socio-demographic determinants of childhood obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28 (Suppl. 3): S16-S20.
13. Egger G, Swinburn B. An "ecological" approach to the obesity pandemic. BMJ 1997; 315: 477-80.
14. Beaglehole R, Yach D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable diseases: the neglected chronic diseases of adults. Lancet 2003; 362: 903-8.
15. Friel S, Chopra M, Satcher D. Unequal weight: equity oriented policy responses to the global obesity epidemic. BMJ 2007; 335: 1241-3.
16. http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/nutrition/platform/docs/platform_charter.pdf
17. http://www.aesan.msc.es/aesa/web/AESA.jsp
18. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, et al. Interventions for preventing obesity in children. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD001871.
19. Doak CM. Visscher TLS, Renders CM, Seidell JC. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. Obes Rev 2006; 7: 111-36.
20. James J, Thomas P, Cavan D, Kerr D. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. BMJ 2004; 328: 1237.
21. Mueller MJ, Asbeck I, Mast M, Lagnaese L, Grund A. Prevention of Obesity - more than an intention. Concept and

first results of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS). Int J Obes 2001; 25 (Suppl. 1): S66-S74.

22. Sahota P, Rudolf MCJ, Dixey R, Hill AJ, Barth JH, Cade J. Randomised controlled trial of primary school based intervention to reduce risk factors for obesity. BMJ 2001; 323: 1029-32.
23. Warren JM, Henry CJK, Lightowler HJ, Bradshaw SM, Perwaiz S. Evaluation of a pilot school programme aimed at the prevention of obesity in children. Health Promot Int 2003; 18: 287-96.
24. Haerens L, Deforche B, Maes L, Stevens V, Cardon G, De Bourdeaudhuil I. Body mass effects of a physical activity and healthy food intervention in middle schools. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 847-54.
25. Reilly JJ, Kelly L, Montgomery C, Williamson A, Fisher A, McColl JH, et al. Physical activity to prevent obesity in young children: cluster randomised controlled trial. BMJ 2006; 333: 1041-3.
26. James J, Thomas P, Kerr D. Prventing childhood obesity: two year follow-up results from the Christchurch obesity prevention programme in schools (CHOPPS). BMJ 2007; 335: 762-5.
27. Simonetti D'Arca A, Tarsitani G, Cairella M, Siani V, De Filippis S, Mancinelli S, et al. Prevention of obesity in elementary and nursery school children. Public Health 1986; 100: 166-73.
28. Ahrens W, Bammann K, de Henauw S, et al. Understanding and preventing childhood obesity and related disorders - IDEFICS: A European multilevel epidemiological approach. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006; 16: 302-8.
29. Moreno LA, González-Gross M, Kersting M, Molnar D, de Henauw S, Beghin L, et al. Assessing, understanding and modifying nutritional status, eating habits and physical activity in European adolescents. The HELENA Study. Publ Health Nutr 2007; en prensa.
30. Aranceta J, Pérez C, Serra L, Bellido D, López M, Hormiguera X, et al. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. Publ Health Nutr 2007; 10 (10A9): 1187-93.
31. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Cameron W, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. Pediatrics 2001; 107: 344-50.
32. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Fleta J, Warnberg J, et al. Anthropometric body fat composition reference values in Spanish adolescents. The AVENA Study. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 191-6.
33. Labayen I, Moreno LA, Martí A, González-Lamuño D, Wärnberg J, Ortega FB, et al. Effect of the Ala12 allele in the PPARg-2 gene on the relatioship between birth weight and body composition in adolescents: The AVENA Study. Pediatr Res 2007; 62: 615-9.
34. Labayen I, Moreno LA. Programación perinatal de la composición corporal. Rev Esp Obes 2006; 4: 328-37.

Estrategias terapéuticas actuales en la obesidad infantil

G.Á. Martos-Moreno, V. Barrios, J. Argente

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CB 06/03). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

El incremento de la prevalencia de la obesidad en la infancia y la adolescencia en los últimos treinta años y la incidencia creciente de las comorbilidades asociadas a la misma han conducido a la elaboración de campañas nacionales e internacionales de prevención e intervención. No obstante, estas estrategias se concentran, fundamentalmente, en la prevención primaria, que continúa ostentando, actualmente, el papel protagonista en el abordaje de la obesidad infantil. La prevalencia actual de esta patología y de sus comorbilidades en la infancia y en la adolescencia hace necesario invertir renovados esfuerzos en la optimización y desarrollo de las medidas terapéuticas aplicables a los niños afectos. En esta revisión se actualizará la evidencia disponible actualmente respecto a las diferentes vertientes de abordaje terapéutico de la obesidad infantil y la juvenil, así como las recomendaciones existentes respecto a las mismas.

Palabras Clave: Tratamiento conductual; Dieta; Ejercicio físico; Sibutramina; Orlistat; Cirugía bariátrica.

ABSTRACT

The increase in childhood and adolescence obesity throughout the last 30 years and the increasing incidence of overweight associated comorbidities have led to the promotion of national and international prevention and management strategies. In spite of being mainly focused on primary prevention, which currently assesses the starring role in childhood obesity management, these strategies have to deal with the need for treatment of an increasing amount of affected children and adolescets. This review article will update the current available evidence about the components of treatment for childhood obesity, as well as the evidence based recommendations included into clinical practice guidelines.

Key Words: Behavioural treatment; Dieting; Physical exercise; Sibutramine; Orlistat; Bariatric surgery.

Correspondencia: Gabriel Ángel Martos Moreno. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid
Correo electrónico: gabrielangelmartos@yahoo.es
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):46-55

INTRODUCCIÓN

El incremento de la prevalencia de la obesidad en la infancia y la adolescencia en los últimos treinta años, junto con la incidencia creciente de las comorbilidades asociadas a la misma (hipertensión arterial, resistencia a la acción periférica de la insulina, dislipemia, problemas psicopatológicos, patología del aparato locomotor y apnea obstructiva del sueño, entre otros), constituyen un problema de salud pública de primer orden, tanto presente como futuro, y de repercusión mundial[1]. Los costes, tanto directos como indirectos, derivados del tratamiento de la obesidad y de sus comorbilidades en nuestro país, se estiman en unos 2.500 millones de euros anuales, lo cual equivale, aproximadamente, a un 7% del gasto sanitario nacional[2].

Este marco epidemiológico, junto con las grandes limitaciones en cuanto a tratamientos médicos o quirúrgicos aplicables a los niños, ha conducido a la elaboración de campañas de prevención e intervención, tanto por parte de la Organización Mundial de la Salud[3] como, nacionalmente, por el Ministerio de Sanidad (estrategia NAOS)[2] y, más recientemente, al denominado "Observatorio de la obesidad", encaminadas a intentar revertir esta tendencia mediante una participación amplia de toda la sociedad, que incluye a la propia administración, a las empresas del sector alimentario y a todos los componentes del entorno inmediato del niño: familia, colegio y profesionales sanitarios.

Estas estrategias se concentran, fundamentalmente, en la prevención primaria de la obesidad. Aunque ésta continúa ostentando el papel protagonista en el abordaje de la obesidad infantil, la gran prevalencia de esta patología en

la infancia y en la adolescencia, hace necesario invertir renovados esfuerzos en la optimización y desarrollo de las medidas terapéuticas aplicables a los niños afectos de esta patología. Por este motivo, se han elaborado en los últimos años guías de práctica clínica, de acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, que pretenden sistematizar los datos existentes respecto a la efectividad de las intervenciones encaminadas a la prevención y al tratamiento de la obesidad, con indicaciones específicas para estas edades con particularidades tan definidas[4-8].

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OBESIDAD INFANTIL

El comité multidisciplinar de expertos para la evaluación y el tratamiento de la obesidad, integrado por miembros de diversos organismos y asociaciones bajo el auspicio del Departamento de Salud de los EE.UU. propuso, en el año 1998, unas referencias etarias orientativas, que sugieren la aplicación de medidas encaminadas al mantenimiento ponderal en los niños de entre 2 y 6 años cuyo índice de masa corporal (IMC) supere el percentil 95 respecto a su edad y sexo. Asimismo, las medidas orientadas hacia la reducción ponderal se indican en los niños mayores de 6 años en análoga situación, así como para niños de cualquier edad que padezcan complicaciones asociadas al exceso de peso. Recientemente, este mismo comité recomienda extender las medidas preventivas a los niños con IMC normal, estructurando las acciones terapéuticas en los niños obesos en función de su exceso de peso y de sus comorbilidades[9].

Por lo tanto, pese a la dificultad para establecer límites etarios rígidos referentes a cualquier indicación terapéutica, y dado el incremento de la incidencia de obesidad en edades cada vez más tempranas, siempre de acuerdo con estas recomendaciones, el abordaje terapéutico del niño afecto de obesidad debe acometerse en el momento del diagnóstico, sin demorarse hasta edades futuras hipotéticamente más adecuadas para el mismo. Más aún, la sistematización de los escasos estudios de estrategias de intervención dirigidas hacia un impacto ya en edades muy tempranas (0-5 años) disponibles, apoya la idea de que los padres son receptivos y capaces de adoptar hábitos que favorezcan el desarrollo de un peso normal en sus hijos[10].

La piedra angular de este tratamiento está constituida por la reorganización de los hábitos alimentarios y de actividad física, junto con la adquisición de habilidades de comportamiento que favorezcan el mantenimiento de las mejoras alcanzadas; mientras tanto, el tratamiento farmacológico o quirúrgico tienen aún una indicación excepcional en el período infanto-juvenil. No obstante, las revisiones sistemáticas y metaanálisis de la literatura disponibles respecto a las diferentes opciones terapéuticas coinciden en señalar la imposibilidad, en el momento actual, de establecer recomendaciones específicas a este respecto, o de precisar los resultados de estas intervenciones a largo plazo[11,12].

El acercamiento al niño con obesidad

La obesidad se ve acompañada de un componente de reprobación social, basado en la asunción colectiva de una cierta culpabilidad del sujeto obeso de su propia situación, debido a una asumida incapacidad del mismo para controlar sus propios impulsos alimentarios. Esto acontece, con mayor crudeza si cabe, en el caso del niño, objeto habitual de burlas en una etapa vital en la que las diferencias respecto al grupo y las limitaciones para la actividad física derivadas del exceso de peso condicionan su integración o rechazo social[13]. Esta situación puede ocasionar un resentimiento del grado de autoestima[14], en una personalidad aún no forjada, así como ansiedad y diferentes niveles de distorsión en la comunicación, especialmente en cualquier aspecto referente al exceso de peso o a su apariencia física[8].

Así pues, debido a la carga estigmatizante de la palabra obesidad, es recomendable evitarla con el objetivo de realizar un acercamiento lo más neutro posible al niño, inquiriendo acerca de qué consecuencias del exceso de peso percibe él mismo como un problema o limitación, para utilizarlas como punto de convergencia con sus intereses y motivaciones. De este modo, se le podrá hacer partícipe de los beneficios potenciales de la reducción ponderal.

Del mismo modo, dada la corta edad de algunos de los pacientes, es necesario intentar una alianza terapéutica sólida con los padres y entorno familiar del niño, habitualmente de hábitos proclives a la contribución al desarrollo y mantenimiento de la obesidad. Esto requiere un acercamiento sutil a unos progenitores que, habitualmente, subestiman la importancia patogénica del sobrepeso infantil. Este acercamiento se puede conseguir reforzando positivamente las conductas adecuadas que ya hayan emprendido y ensalzado la importancia de su labor en la prevención de futuras enfermedades en ese niño.

Tratamiento conductual

Este término hace referencia al conjunto de técnicas e intervenciones específicas empleadas para ayudar al niño a adquirir nuevas habilidades que le permitan alcanzar unos objetivos previamente consensuados.

En este abordaje cabe distinguir dos componentes fundamentales: las técnicas de modificación de conducta y la terapia dirigida al estrés; sin embargo, ambas se suelen aunar, junto con las indicaciones nutricionales y de ejercicio físico, constituyendo en conjunto las modificaciones del estilo de vida que conforman el tratamiento de la obesidad en este rango etario.

Técnicas de modificación de conducta

Las técnicas de modificación de conducta se basan en el principio del condicionamiento clásico o respondiente, en

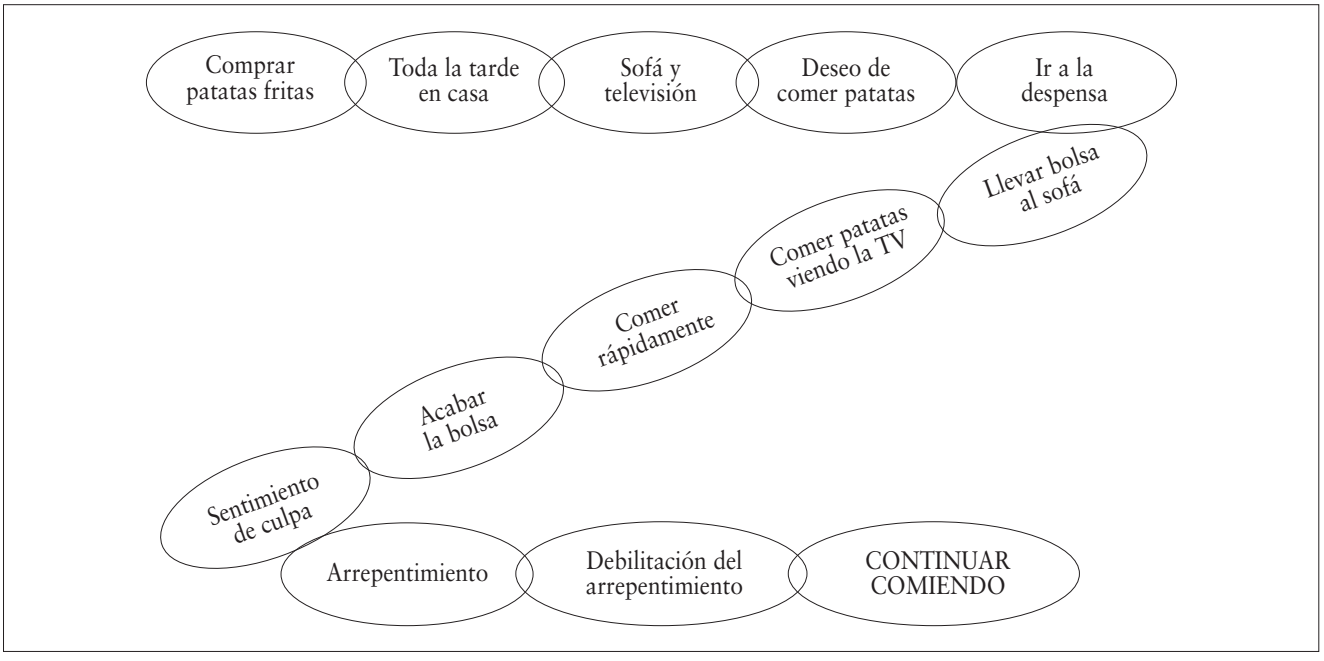

FIGURA 1. Cadena de comportamientos.

el que la ingesta alimentaria representa la *conducta evocada*, siendo los *estímulos evocadores* aquellos a los que el paciente asocia un aumento de ingesta (ver televisión, reuniones con amigos, celebraciones, etc.), aceptándose que la fuerza de asociación entre estímulos y conducta es tanto mayor cuanto más veces se repiten asociados[15].

En el caso del tratamiento de la obesidad, las técnicas de modificación de conducta están dirigidas a identificar y combatir aquellos estímulos (situaciones, personas, emociones) que conducen a la pérdida de control sobre la ingesta alimentaria y/o el sedentarismo, favoreciendo la aparición de comportamientos no deseados. Para ello se utilizan una serie de recursos como la "cadena de comportamientos", representación gráfica de una serie de conductas que conducen ineludiblemente a un comportamiento no deseado y que permite su identificación precoz e interrupción en cualquier eslabón de la misma (Fig. 1).

Asimismo, estas técnicas se ocupan del análisis de la recompensa o refuerzo que para cada individuo se deriva de las actividades que fomentan o inhiben la ganancia de peso. Este análisis se basa en el principio de que aquellas actividades que nos reportan placer se tienden a repetir. Por el contrario, aquellas que ejercen el efecto opuesto tienden a evitarse. De este modo se favorece la concesión de refuerzos positivos tras el logro de determinadas metas comportamentales previamente establecidas[8,15,16].

Terapia dirigida al estrés

De naturaleza cognitivo-conductual, esta terapia tiene su razón de ser en la contribución del estrés al desarrollo de la obesidad, ya que éste puede favorecer actividades no saludables, como la ingesta compulsiva de alimentos, e inhibir conductas beneficiosas, como el ejercicio físico.

Se basa en la identificación y modificación de los pensamientos y sentimientos automáticos, así como de los derivados del fracaso en la obtención de los objetivos marcados. Este abordaje cognitivo permite, asimismo, establecer objetivos y evaluar los logros en los cambios de la alimentación y la conducta de forma realista[8,16,17].

El tratamiento conductual debe estructurarse en torno a objetivos claros, alcanzables y fácilmente medibles, para reforzar la percepción subjetiva del éxito derivado de la consecución de los mismos. En segundo lugar, debe estar orientado hacia el propio proceso del cambio, describiendo y ayudando a descubrir los mecanismos que se pueden emplear para lograr dicho cambio (cómo cambiar) por encima de los comportamientos susceptibles de ese cambio (qué cambiar). El elemento prioritario es la automonitorización, acompañada del control de los estímulos, la reestructuración cognitiva, la solución de los problemas derivados de su aplicación a la práctica y la prevención de recaídas[17].

La dinámica de trabajo dirigida al abordaje de estos aspectos conductuales se ha definido como "entrevista motivacional" y ha demostrado resultados favorables, tanto a corto como a largo plazo, en la obesidad infantil[8,18,19]. Sin embargo, esta iniciativa debe hacerse extensiva a todo el núcleo familiar, ya que la capacidad del niño para adoptar y mantener los cambios conductuales se verá muy mermada si el entorno familiar no apoya, de forma activa, la implantación y el mantenimiento de los mismos[20]. Así, se han co-

municado resultados más efectivos en aquellos casos en los que la terapia se dirige al conjunto familiar y no exclusivamente al niño afecto[21,22]. A este respecto, una dificultad habitual a tener en cuenta deriva de la percepción distorsionada del peso del niño por parte de los padres, habitualmente infraestimado y, por lo tanto, no considerado en muchos casos como un problema para la salud del mismo[23].

En conjunto, las guías de práctica clínica elaboradas de acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia concuerdan en que existe evidencia de que para alcanzar reducción ponderal son precisos cambios conductuales mantenidos (grado de evidencia D), por lo que deben ser incluidos junto con el resto de intervenciones en el tratamiento de la obesidad infantil (grado de evidencia B), empleando medidas dirigidas al conjunto familiar (grado de evidencia B) y que existe la necesidad de desarrollar intervenciones específicas para cada edad[4-8].

Intervención nutricional

Existen múltiples estudios dirigidos a la evaluación de diferentes intervenciones nutricionales en la obesidad infantil y la juvenil. Sin embargo, tanto la revisión sistemática de la literatura[12], como las guías de práctica clínica elaboradas al respecto[4-8], coinciden en señalar la dificultad existente para comparar los estudios debido a la variación en el tipo de intervención, su duración, tiempo de seguimiento, ámbito de aplicación y grupo de comparación. Así, es constante la referencia a la imposibilidad de establecer recomendaciones específicas respecto a la intervención nutricional en la obesidad infantil y la necesidad de ensayos controlados con seguimiento a largo plazo.

Estas fuentes incluyen la evaluación de dietas con distinto grado de restricción calórica, alteración de la composición de macronutrientes (limitadas en grasas, limitadas en hidratos de carbono o ricas en fibra o proteínas) o micronutrientes (calcio), debido a la creciente demanda, sobre todo en el caso de los adolescentes y como traslación de una tendencia creciente en los pacientes adultos, de información referente a determinadas intervenciones nutricionales para las que se postulan efectos drásticos de reducción ponderal en poco tiempo.

Entre ellas se distingue un primer grupo constituido por las dietas con alteraciones en las proporciones de macronutrientes, sobre cuya efectividad y limitaciones existe literatura científica tanto en pacientes adultos como en niños. Sin embargo, existe un segundo grupo de dietas, determinadas heterodoxas, sin fundamento fisiopatológico demostrado y respecto a las cuales, bien no existe literatura científica o bien ésta no apoya su hipotético fundamento científico[24]. Debido a la exponencial proliferación de estas últimas, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo español, ha elaborado un listado de las mismas, realizando una valoración nutricional de aquellas empleadas con más asiduidad (http://www.aesan.msc.es/aesa/web/AESA.jsp).

En cualquier caso, no existen estudios sistemáticos rigurosos de la eficacia ni de la seguridad de estas dietas en el niño, por lo que no se aconseja su empleo en la edad pediátrica (grado de evidencia C). Asimismo, las dietas extremadamente restrictivas en el aporte calórico o aquellas en las que se realiza una sustitución por compuestos alimenticios líquidos o purificados proteicos no son recomendables debido a la alta posibilidad de deficiencias nutricionales y complicaciones asociadas, si bien se han empleado con éxito por centros especializados en casos de adolescentes con obesidad mórbida y patología concomitante grave (grado de evidencia B).

Por el contrario, las intervenciones nutricionales en la obesidad infantil deben estar dirigidas a la organización de la ingesta y a la reducción del exceso calórico en la alimentación del niño, a expensas de la utilización de alimentos con alto valor nutricional, de forma equilibrada, con una limitación moderada de la ingesta energética (grado de evidencia C-D), de modo que puedan ser mantenidas en el tiempo y siempre en combinación con otras intervenciones conductuales y de ejercicio físico (grado de evidencia A)[4-8,25].

La organización y distribución de las comidas son el primer paso para la adecuada estructuración de los ingresos energéticos y de principios inmediatos, puesto que los alimentos ingeridos habitualmente en los períodos comprendidos entre las comidas suelen ser ricos en grasas e hidratos de carbono purificados. Así se postula la necesidad de establecer tres comidas principales (desayuno, almuerzo y cena) que contengan los principales aportes de proteínas, grasas, hidratos de carbono complejos y fibra, junto con dos ingestas menores (media mañana y merienda) basadas en lácteos, frutas y cereales, para evitar períodos de ayuno prolongado. Estos alimentos tienen un menor índice glucémico y, por lo tanto, un mayor efecto saciante, que los aperitivos consumidos habitualmente. En cuanto a la ingesta de líquidos, una vez satisfechos los requerimientos lácteos diarios, la bebida habitual debe ser el agua, minimizando las bebidas azucaradas y reduciendo, asimismo, los zumos de frutas, para evitar el exceso de ingesta calórica, siendo preferible la ingesta de piezas de fruta en su lugar.

Estas directrices deben acompañarse de dos medidas conductuales referentes a la alimentación que han mostrado su efectividad en la limitación del exceso de ingesta calórica: la reducción del tamaño de las raciones y la lentificación del acto de la ingesta, favoreciendo así la sensación de saciedad[17].

En resumen, en el niño y el adolescente se postula la necesidad de una alimentación mixta, variada, cuantitativamente limitada por medio de una restricción calórica moderada, convergiendo así con las recomendaciones

formuladas por el comité de nutrición de la Asociación Española de Pediatría[26]. Siguiendo estas orientaciones se han propuesto varios modelos, entre los que ha adquirido protagonismo el patrón de alimentación tradicional autóctono en nuestro medio, la dieta mediterránea, que promociona el consumo de fruta, verdura, legumbres, cereales, aceite de oliva y determinados frutos secos[27]. Asimismo, para favorecer el aprendidaje y la aplicación de estas recomendaciones por parte del propio niño, se han desarrollado otros aspectos, como la "Dieta del Semáforo" (*Traffic light* o *Stoplight diet*), desarrollada por Leonard Epstein y cols. en los años 70 en la Universidad de Pittsburg, basada en la categorización de los alimentos en tres grupos, de acuerdo con su aporte calórico y asociados a un color (verde, amarillo o rojo) que determina la frecuencia recomendable de su consumo[28].

Ejercicio físico

La importancia atribuida al ejercicio físico en el tratamiento de la obesidad infantil es análoga a la que posee en los adultos; sin embargo, existen diferencias entre ambos grupos relacionadas con la edad y con el grado de maduración, así como con el patrón de actividad habitual y la respuesta ante el incremento de la actividad física.

Así, existe suficiente evidencia para poder concluir que los niños y adolescentes obesos, como grupo, desarrollan menos actividad física que sus coetáneos no obesos[8,29]. Junto a ello, se ha demostrado el efecto beneficioso de la reducción de las actividades sedentarias y del incremento de la actividad física sobre el peso, la composición corporal y las comorbilidades asociadas al sobrepeso en niños y adolescentes[5,8,30].

Por lo tanto, los esfuerzos terapéuticos deben establecerse en estas dos vertientes: por un lado, disminuir el tiempo dedicado a actividades sedentarias; por otro, incrementar la actividad física cotidiana y el tiempo dedicado al juego dinámico; asumiendo que, en nuestro medio, el estudio de audiencia infantil publicado en el año 2003 estima que los niños españoles dedican diariamente tres horas a ver la televisión o jugar con videojuegos u ordenador[2]. Ambas recomendaciones alcanzan el máximo grado de evidencia (grado A) en las guías de práctica clínica disponibles[4-8].

Con este objetivo es preciso insistir en la necesidad de limitar y programar de antemano, por parte de los padres, tanto los contenidos como el tiempo máximo dedicado a este tipo de entretenimientos. Así, se trata de impedir que sea el propio niño quien lo establezca, para lo cual se aconseja la retirada del televisor y/o el ordenador de las habitaciones de los niños. No obstante, el mecanismo por el cual se produce el efecto beneficioso de la reducción de actividades sedentarias no está especificado, ya que el tiempo dedicado a las mismas no implica necesariamente que el consumo energético diario total del niño sea reducido.

El incremento de la actividad física no debe ser una medida opcional, sino indispensable en el tratamiento de la obesidad puesto que, además de contribuir al consumo calórico, su práctica regular reduce la incidencia de patologías asociadas. El gasto energético derivado de la realización de una determinada actividad es muy superior en el niño con obesidad como resultado de los requerimientos biomecánicos secundarios a su propio peso y a su escasa forma física. Pero esta deficiente condición física determina que una actividad demasiado intensa o desarrollada de modo inadecuado pueda ser lesiva para el niño[31,32]. Estos inconvenientes se reducirán progresivamente, conforme se mejoren las habilidades y la capacidad física, lo que secundariamente se traduce en un incremento de la propia autoestima.

Es necesario insistir en la necesidad de incrementar la actividad derivada de la vida cotidiana, alentando los traslados a pie y evitando los medios mecánicos, siempre que sea posible. En cuanto a la actividad física específica a desarrollar, ésta debe adecuarse a la edad del paciente y resultar atractiva y, sobre todo, divertida para él, modificándose conforme éste va creciendo. Debe transmitir al niño seguridad en su desempeño, evitando la posibilidad de situaciones que sienta comprometidas o peligrosas y no conllevar, al menos inicialmente, estrictos requerimientos de intensidad. En una segunda etapa, de acuerdo con la adquisición de habilidades y mejoría física por parte del niño, se puede incrementar gradualmente la duración y/o intensidad de la actividad, colectivizándola cuando el niño se sienta suficientemente seguro para ello[32,33]. Por este motivo, no existe consenso sobre la pauta exacta de frecuencia, duración e intensidad de las sesiones de ejercicio físico a desarrollar, debiendo ser adecuadas en función de la valoración individualizada de cada paciente y modificadas conforme este entrenamiento progrese[8].

Una vez más, los padres deben desempeñar un papel activo en este incremento de la actividad física del niño con obesidad, promoviendo modelos de comportamiento activo y actividades colectivas que conduzcan al mismo (grado de evidencia B)[5]. Igualmente, es aconsejable el establecimiento de recompensas al esfuerzo del niño, aunque es menester evitar que éstas consistan en golosinas o alimentos hipercalóricos, para no incurrir en la generación de mensajes contradictorios.

SEGUIMIENTO DEL NIÑO CON OBESIDAD

En el momento de planificar el programa de tratamiento y seguimiento del niño afecto de obesidad, es preciso tener en cuenta que éste necesariamente se extenderá durante un período de tiempo prolongado. Por este motivo, la intervención y el seguimiento no deben limitarse al ámbito hospitalario (grado de evidencia C), intentando implicar en el mismo a todo el entorno habitual del niño[5]. Debe hacer-

se notar que existen evidencias consistentes en que este tratamiento debe ser instaurado por un profesional experimentado (grado de evidencia B) y que su implicación debe extenderse al seguimiento del paciente (grado de evidencia A), al menos durante su período inicial[8].

A este respecto, una vez establecido el vínculo inicial de confianza con el niño, el seguimiento contará con más posibilidades de éxito si es realizado, siempre que sea posible, por el mismo facultativo. De este modo, se fomentará tanto la confianza progresiva del paciente como su sentimiento de "compromiso" e implicación, por parte del médico, con él y con su problema. Por otra parte, aunque la meta a perseguir es la integración de la atención y recomendaciones médicas en la vida cotidiana del paciente, existe un inevitable grado de distorsión de la misma, debido al cambio respecto a las costumbres previamente establecidas y a la necesidad de gran asiduidad en las visitas y dedicación de tiempo, al menos en las fases iniciales del tratamiento.

Precisamente, la clave más importante en la intervención y el seguimiento del niño obeso, es el tiempo necesario para ello, puesto que se trata de un acto médico complejo, basado en la reorganización de la alimentación y los hábitos del paciente y su familia, lo que nos exigirá un conocimiento profundo de aquéllos y de las dinámicas de interacción del paciente en sus diferentes entornos, así como del resto del núcleo familiar.

Con estos datos podremos adecuar nuestras recomendaciones a las circunstancias personales y familiares de cada paciente, existiendo la posibilidad de incluirlos en programas de atención individualizada, o bien en grupos terapéuticos[34], de acuerdo con esta disponibilidad de tiempo del facultativo e instalaciones de la institución responsable del tratamiento. En el momento actual no existe evidencia para recomendar una de estas modalidades de atención sobre la otra, ni una periodicidad ni duración específica de las visitas, siendo necesario, una vez más, individualizar el tratamiento en función de las características del niño y de la familia.

TRATAMIENTOS EXCEPCIONALES EN LA OBESIDAD INFANTIL

La consideración de una posible inclusión de agentes farmacológicos o de técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la obesidad en la infancia y adolescencia ha surgido como consecuencia del incremento de la prevalencia de comorbilidades graves, incluso potencialmente letales, en este rango etario. Como hemos referido con anterioridad, las recomendaciones referentes al empleo de estas opciones terapéuticas disponen de una cantidad y una calidad de evidencia tan limitada como los estudios disponibles al respecto.

Por estas razones, se restringen a situaciones muy particulares y graves, limitándose habitualmente a la adolescencia y tras el fracaso de un programa previo de tratamiento controlado basado en las aproximaciones anteriormente expuestas[4-8,25,35]. Estas recomendaciones coinciden en no contemplar estos tratamientos en niños prepuberales, fuera del contexto de ensayos clínicos controlados (grado de evidencia C)[5,8].

Tratamiento farmacológico

Con el precedente de los estudios de tratamiento en adolescentes con fármacos como la fentermina y el dietilpropión a finales de los años 60, o la fenfluramina posteriormente[5], en la actualidad, la atención se centra en dos principios activos ampliamente utilizados en los pacientes adultos, la sibutramina y el orlistat, ya que, por el momento, no existe información disponible referente al empleo del rimonabant, un antagonista de receptores de endocannabinoides, en niños o adolescentes.

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina, con postulado efecto anorexigénico central y termogénico periférico. Con respecto a su empleo en adolescentes, existen ensayos controlados, con resultados inconsistentes en relación al efecto de este fármaco con los cambios en el IMC, gasto energético basal, perfil lipídico y parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono[36-38]. Se han comunicado en uno de ellos efectos secundarios cardiovasculares que ocasionaron la interrupción del tratamiento en más del 40% de los pacientes[37]. Debido a la ausencia de constatación de la seguridad en su empleo en adolescentes, de control de sus efectos a largo plazo y de la inconsistencia de los resultados a corto plazo, no existen recomendaciones basadas en la evidencia para aconsejar el empleo de sibutramina en adolescentes obesos[5,8].

El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y gástrica, que interfiere la absorción del colesterol y los ácidos grasos libres contenidos en la dieta, con una absorción limitada del propio fármaco. Análogamente a lo que ocurre en el caso de la sibutramina, existen escasos ensayos controlados del empleo de este fármaco en adolescentes, también con resultados contrapuestos en cuanto a la reducción del IMC[39-42].

Por este motivo, no existen recomendaciones consistentes referidas a su uso en este rango de edad, sugiriéndose únicamente que podría constituir una ayuda al tratamiento habitual en los adolescentes afectos de obesidad, al menos en los 12 primeros meses del mismo, en la reducción del IMC (grado de evidencia B)[5,8]. Sin embargo, se destaca que los efectos adversos gastrointestinales pueden limitar su empleo, que no existe evidencia para recomendar una dosis óptima y que se desconocen los efectos a largo plazo, llamando la atención sobre la potencial interferencia del fármaco en la absorción de vitaminas liposolubles[8].

En el caso de los niños prepuberales, no se dispone de ensayos controlados en el momento actual, existiendo escasas comunicaciones de pequeñas series de casos con graves limitaciones metodológicas[43], por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (grado de evidencia C)[8].

Legalmente, en EE.UU. la *Food and Drugs Administration* (FDA) contempla la indicación de empleo de sibutramina en pacientes mayores de 16 años y del orlistat en pacientes mayores de 12 años desde el año 2003 (disponible en URL: www.fda.gov). Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) no autoriza el empleo de sibutramina aduciendo que no se ha establecido su seguridad en pacientes menores de 18 años. En lo referente al orlistat, pese a que la EMEA permitió la modificación de su ficha técnica, incluyendo los resultados del estudio de Chanoine y cols. en el año 2005[41], ésta refleja aún que no existe ninguna indicación precisa de este fármaco en niños (www.emea.europa.eu).

En resumen, aunque los agentes farmacológicos disponibles pueden actuar sinérgicamente con la modificación de hábitos de conducta, alimentación y ejercicio, su efecto adicional sobre la reducción de IMC y, en algunos casos, sobre la mejoría en las comorbilidades asociadas es modesta y presenta gran variabilidad entre individuos. Asimismo, la duración y dosis óptima de tratamiento, sus posibles efectos secundarios y su efectividad a largo plazo están insuficientemente caracterizados en los adolescentes con obesidad. Por este motivo, no se pueden formular recomendaciones generales para el tratamiento farmacológico en la obesidad infanto-juvenil, pudiendo ser candidatos aquellos pacientes afectos de comorbilidades graves en los que la aproximación habitual haya sido infructuosa, evaluando, de forma individualizada, los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento[44].

Tratamiento quirúrgico

Los datos referentes a cirugía bariátrica en niños y adolescentes son extremadamente reducidos, limitándose a comunicaciones de series de casos, sin ensayos controlados. Por consiguiente, no pueden formularse recomendaciones referentes a su empleo en niños y adolescentes, limitándose su uso a casos excepcionales y realizándose en centros altamente especializados (grado de evidencia C)[5,6,8].

La consideración de un adolescente como candidato a la cirugía bariátrica debe ser excepcional. Para ello se deben considerar, además de las estimaciones antropométricas (IMC > 40 kg/m^2) y la presencia de comorbilidades graves asociadas, los fundamentos de crecimiento y desarrollo, tanto corporal (estimado mediante la madurez esquelética) como cognitivo, del paciente, así como su capacidad de decisión y estructura familiar, con el fin de reducir la posibilidad de efectos adversos, tanto en la intervención como en el posterior seguimiento. Además, se establece como requisito el fracaso previo de los programas intensivos de pérdida de peso, durante un período mínimo de seis meses[45,46].

Por lo tanto, los niños o adolescentes tributarios de cirugía bariátrica constituyen una mínima proporción, al igual que son escasos los centros provistos del equipo multidisciplinar y la experiencia necesarios para la realización y el seguimiento de estas intervenciones. Pese a ello, desde el inicio del siglo XXI se ha observado un incremento en el número de adolescentes intervenidos, si bien aún representa menos del 1% del total de intervenciones de cirugía bariátrica en EE.UU.[47,48].

Las técnicas empleadas en este tipo de cirugía se podrían clasificar, a grandes rasgos, en:

- *Técnicas restrictivas* (ocasionan una disminución de la capacidad del estómago y, sobre todo, del calibre de su tracto de salida).
- *Técnicas malabsortivas* (alteran la normal conjugación del bolo alimentario con las secreciones biliares y pancreáticas, disminuyendo la absorción de nutrientes –derivación biliopancreática–)[49].

En los adolescentes, las serie retrospectiva de casos más importante, comunicada por el Grupo Colaborativo para el Estudio de Cirugía Bariátrica Pediátrica, se basa en tratamiento mediante *by-pass* gástrico, técnica más utilizada en EE.UU., en la que predomina el componente restrictivo, con un trayecto intestinal prolongado de circulación conjunta de bolo alimentario y secreciones bilio-pancreáticas. Esta serie, que incluye 39 adolescentes tratados, comunica una reducción significativa de IMC, insulina, triglicéridos y colesterol tras el tratamiento, así como un caso de deficiencia grave de tiamina y un deceso secundario a una colitis por *Clostridium difficile*[50]. Este mismo grupo está desarrollando un estudio prospectivo en 200 pacientes en el momento actual[46].

En Europa y Australia, en cambio, se ha empleado con más asiduidad la implantación de la banda gástrica ajustable, técnica restrictiva consistente en la aplicación laparoscópica de una banda de silicona que circunda la porción proximal del estómago, bajo la unión gastroesofágica, y cuyo calibre puede regularse mediante la inyección de suero salino en un reservorio subcutáneo. Existe una serie de 41 adolescentes intervenidos por este método[51], con resultados esperanzadores en la reducción ponderal mantenidos tras 5 años de tratamiento.

Otros tratamientos

Un procedimiento terapéutico ampliamente publicitado para el tratamiento de la obesidad es la *implantación endoscópica de dispositivos* (balones) *intragástricos*. Su fundamento radica en favorecer la sensación de saciedad. Se ha comprobado la seguridad en su implantación que, incluso,

se puede realizar bajo sedación, sin necesidad de anestesia. Sin embargo, no deja de ser un procedimiento transitorio, ya que el dispositivo debe ser retirado tras 6 ó 7 meses de su implantación, comunicándose un efecto beneficioso en la reducción ponderal leve, reversible y dependiente del tiempo. Asimismo, los efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor) tras su implantación son prácticamente universales, no estando exento de complicaciones potencialmente graves como la perforación o la migración intestinal[52]. Las series de adolescentes comunicadas son prácticamente inexistentes, incluyen muy pocos pacientes y sus resultados son poco alentadores[53].

Actualmente se encuentran en fase de estudio y desarrollo nuevos tratamientos, que incluyen los denominados alimentos funcionales, aquellos que aportan un efecto beneficioso más allá de sus propiedades nutricionales, como el ácido linoleico conjugado (CLA), fármacos que mimetizan el efecto de las señales periféricas de saciedad (GLP1, péptido YY, amilina) o nuevos agentes con acción central (rodafaxina, APD-56).

CONSIDERACIONES FINALES

La prevención y el tratamiento de la obesidad infantil y de sus patologías asociadas constituyen, actualmente, uno de los retos sanitarios más importantes en nuestro país, como en el resto de países desarrollados. La actuación institucional, coordinada con la asistencia sanitaria y la intervención de los principales colectivos sociales y económicos implicados, es imprescindible para el tratamiento global de esta enfermedad.

Actualmente, tanto las estrategias preventivas como terapéuticas frente a la obesidad infantil pasan, ineludiblemente, por una transformación de los hábitos de vida poblacionales, mal entendidos como reflejo de calidad de vida, referentes al ejercicio físico y a la ingesta alimentaria.

La indicación de los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos disponibles en la actualidad queda restringida, en la obesidad infanto-juvenil, a un reducido número de pacientes con unas características clínicas y evolutivas precisas. Estos tratamientos deben suministrarse exclusivamente en centros que dispongan de grupos multidisciplinares y profesionales con experiencia en la atención a este tipo de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

El Dr. Gabriel Á. Martos Moreno está subvencionado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS CM05/00100).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. Obes Rev 2004; 5 S1: 4-104.
2. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Estrategia NAOS para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Disponible en URL: http://www.aesa.msc.es/aesa/web/AesaPageServer?idpage=9&idcontent=5672
3. World Health Association. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud; 2004. Disponible en URL: http://www.who.int/moveforhealth/publications/mfh_miami_planaction_feb05.pdf
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline. Edimburgh 2004. ISBN 1-899893-43-1. Disponible en URL: www.sign.ac.uk.
5. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Children and Adolescents. Camberra 2003. ISBN 1-864961-96-1. Disponible en URL: www.obesityguidelines.gov.au.
6. Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Department of Health and Human Services. Screening and Interventions for Childhood Overweight: Evidence Synthesis. Rockville 2005. Disponible en URL: www.ahrq.gov.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London 2006. Disponible en URL: www.nice.org.uk.
8. Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee and Expert Panel. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. CMAJ 2007;176(8 S): Online 1-107. Disponible en: www.cmaj.ca.
9. Barlow SE. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics 2007; 120 (Suppl. 4): S164-S192.
10. Campbell KJ, Hesketh KD. Strategies which aim to positively impact on weight, physical activity, diet and sedentary behaviours in children from zero to five years. A systematic review of the literature. Obes Rev 2007; 8: 327-338.
11. Summerbell CD, Ashton V, Campbell KJ, Edmunds L, Kelly S, Waters E. Intervenciones para tratar la obesidad infantil (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com.
12. Collins CE, Warren JM, Neve M, McCoy P, Stokes B. Systematic review of interventions in the management of overweight and obese children which include a dietary component. Int J EB Healthcare 2007; 5: 2-53.
13. Strauss RS. Social marginalization of overweight children. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 746-52.
14. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. Pediatrics 2000; 105: e15.
15. Steinbeck K. Childhood obesity. Treatment options. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 455-69.
16. Wadden TA, Butryn ML. Behavioral treatment of obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 981-1003.
17. Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. Am J Clin Nutr 2005; 82 (S1): 230S-235S.

18. Perrin EM, Finkle JP, Benjamin JT. Obesity prevention and the primary care pediatrician's office. Curr Opin Pediatr 2007; 19: 354-61.
19. Riggs NR, Sakuma KL, Pentz MA. Preventing risk for obesity by promoting self-regulation and decision-making skills: pilot results from the PATHWAYS to health program (PATHWAYS). Eval Rev 2007; 31: 287-310.
20. Miller JL, Silverstein JH. Management approaches for pediatric obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3: 810-8.
21. Edwards C, Nicholls D, Croker H, Van Zyl S, Viner R, Wardle J. Family-based behavioural treatment of obesity: acceptability and effectiveness in the UK. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 587-92.
22. Golley RK, Magarey AM, Baur LA, Steinbeck KS, Daniels LA. Twelve-month effectiveness of a parent-led, family-focused weight-management program for prepubertal children: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2007; 119: 517-25.
23. Miller JC, Grant AM, Drummond BF, Williams SM, Taylor RW, Goulding A. DXA measurements confirm that parental perceptions of elevated adiposity in young children are poor. Obesity (Silver Spring) 2007; 15: 165-71.
24. Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol 2005; 15: 86-90.
25. Baumer JH. Obesity and overweight: its prevention, identification, assessment and management. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007; 92: 92-6.
26. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Childhood obesity. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. An Pediatr (Barc) 2007; 66: 294-304.
27. Malik VS, Hu FB. Popular weight-loss diets: from evidence to practice. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4: 34-41.
28. Epstein LH, Roemmich JN, Raynor HA. Behavioral therapy in the treatment of pediatric obesity. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 981-93.
29. Bar-Or O, Foreyt J, Bouchard C, Brownell KD, Dietz WH, Ravussin E, et al. Physical activity, genetic, and nutritional considerations in childhood weight management. Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 2-10.
30. DeMattia L, Lemont L, Meurer L. Do interventions to limit sedentary behaviours change behaviour and reduce childhood obesity? A critical review of the literature. Obes Rev 2007; 8: 69-81.
31. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. The impact of childhood obesity on musculoskeletal form. Obes Rev 2006; 7: 209-18.
32. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. Obes Rev 2006; 7: 239-50.
33. Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents. Sports Med 2005; 35: 375-92.
34. Kalavainen MP, Korppi MO, Nuutinen OM. Clinical efficacy of group-based treatment for childhood obesity compared with routinely given individual counseling. Int J Obes (Lond) 2007; 31: 1500-8.
35. Singhal V, Schwenk WF, Kumar S. Evaluation and management of childhood and adolescent obesity. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1258-64.
36. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 1805-12.
37. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1460-5.
38. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH.The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1409-14.
39. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Frazer TE, et al. Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 307-19.
40. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. Eur J Pediatr 2004; 163: 738-41.
41. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 2873-83.
42. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. Endocr Pract 2006; 12: 18-28.
43. Norgren S, Danielsson P, Jurold R, Lötborn M, Marcus C. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. Acta Paediatr 2003; 92: 666-70.
44. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. Diabetes Care 2007; 30: 395-402.
45. Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. Pediatrics 2004; 114: 217-23.
46. Shield JP, Crowne EC, Morgan JD. Is there a place for bariatric surgery in childhood obesity? Arch Dis Child 2007 Oct; [Epub ahead of print].
47. Varela JE, Hinojosa MW, Nguyen NT. Perioperative outcomes of bariatric surgery in adolescents compared with adults at academic medical centers. Surg Obes Relat Dis 2007; 3: 537-40.
48. Tsai WS, Inge TH, Burd RS. Bariatric surgery in adolescents: recent national trends in use and in-hospital outcome. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 217-21.
49. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. N Engl J Med 2007; 356: 2176-83.
50. Lawson ML, Kirk S, Mitchell T, Chen MK, Loux TJ, Daniels SR, et al. Pediatric Bariatric Study Group. One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group. J Pediatr Surg 2006; 41: 137-43.

51. Fielding GA, Duncombe JE. Laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents. Surg Obes Relat Dis 2005; 1: 399-405.

52. Fernandes M, Atallah AN, Soares BGO, Humberto S, Guimarães S, Matos D,et al. Balón intragástrico para la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com.

53. Vandenplas Y, Bollen P, De Langhe K, Vandemaele K, De Schepper J. Intragastric balloons in adolescents with morbid obesity. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 243-5.

Mecanismos de acción del ácido linoleico conjugado (CLA) en el control del sobrepeso

A. Palou

Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología. Universidad de las Islas Baleares (UIB). CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III. Campus UIB. Palma de Mallorca

RESUMEN

Es probable la existencia de factores nutricionales que alteran la eficacia del ácido linoleico conjugado (CLA) no sólo en cuanto a biodisponibilidad sino a su acción sobre las células adipocitarias y musculares. Está claro que el CLA afecta al balance de la distribución de nutrientes entre tejido adiposo y músculo en los diversos modelos experimentales; la canalización del exceso de ácidos grasos (AGs) hacia tejidos consumidores de energía puede ser clave para mantener el control.

La insulina juega un papel determinante en el acúmulo de grasa en el tejido adiposo. Así mismo la insulina estimula la producción de los principales factores de transcripción adipogénicos. Los efectos sobre el sistema insulínico pueden variar con la edad. Los estudios efectuados en humanos adultos permiten concluir que el CLA produce un efecto modesto de reducción de la masa grasa que depende de la dosis y de la duración del tratamiento. La elevada variabilidad de la respuesta al CLA observada en los estudios en humanos sugiere la existencia de posibles factores modificadores de la respuesta; entre otros edad, sexo, dieta, condición metabólica y otros.

Palabras Clave: Ácido linoleico conjugado; Sobrepeso; Obesidad; Sistema insulínico.

ABSTRACT

The existence of nutritional factors that alter the efficacy of conjugated linoleic acid (CLA) not only in regards to bioavailability but also to its action on the adipocytic and muscular cells is likely. It is clear that CLA affects the nutrient distribution balance between adipose and muscle tissue in the different experimental models: the channeling of the excess fatty acids (FAs) towards tissues that are consumers of energy may be key in the maintaining of control.

Insulin plays a determining role in fat accumulation in the adipose tissue. Furthermore, insulin stimulates the production of the principal adipogenic transcription factors. The effects on the insulin system may vary with age. The studies conducted in adult humans make it possible to conclude that CLA produces a modest reduction effect on the fat mass that depends on the treatment dose and duration. The elevated variability of the response to CLA observed in human studies suggests the existence of possible response modifying factors, among others, age, gender, diet, metabolic condition and others.

Key Words: Conjugated linoleic acid; Overweightness; Obesity; Insulin system.

INTRODUCCIÓN

El ácido linoleico conjugado (CLA, acrónimo del inglés *conjugated linoleic acid*) es el término descriptivo de un grupo de ácidos octadecadienoicos (18:2) que son isómeros geométricos y posicionales del ácido graso esencial linoleico y cuyos dobles enlaces están conjugados, es decir, separados por un enlace simple. Se encuentran de modo natural en ciertos alimentos habituales, tales como la carne de los rumiantes y los productos lácteos (leche, queso) en donde pueden representar el 0,5-2% de los ácidos grasos[1]. En estos productos el isómero predominante (alrededor del 70-90%) es el cis-9, trans-11 CLA (c9,t11-CLA); otros tres isómeros (t7,c9-, t9,c11- y t11,c13-CLA) suelen estar presentes en concentraciones intermedias, mientras que hay unos 20 otros isómeros que pueden encontrarse en pequeñas cantidades[6-8], entre los cuales

Correspondencia: Andreu Palou. Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología. Universidad de las Islas Baleares (UIB). CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III. Campus UIB, Carretera de Valldemossa Km. 7,5. 07122 Palma de Mallorca. Correo electrónico: andreu.palou@uib.es
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):56-73

encontramos el isómero t10,c12-CLA. El CLA producido para su comercialización y utilizado en complementos dietéticos es, frecuentemente, una mezcla rica en CLA (entre el 55 y el 85%) en la cual los dos isómeros principales son el t10,c12-CLA y el c9,t11-CLA, ambos presentes en proporciones aproximadamente iguales (véase, por ejemplo, [9]).

Aunque el interés por el CLA surgió, inicialmente, al identificarse su acción anticarcinógena[10], posteriormente se han descrito varios otros efectos interesantes del CLA sobre diversos sistemas biológicos –tales como el sistema inmune, los procesos relacionados con la arteriosclerosis y la obesidad (véase [2,11,12])– entre los cuales debe destacarse el interés del uso del CLA para ayudar a limitar o controlar la deposición de excesos de grasa en el organismo.

Así, en relación con el sobrepeso y la obesidad, el contenido corporal de grasa o la relación masa grasa/masa muscular, se han publicado numerosos estudios en los últimos diez años, tanto en animales experimentales como en humanos. En animales (principalmente ratones, ratas, conejos, gallinas, cerdos y hámsteres) los resultados demuestran claramente que el CLA reduce la cantidad de grasa y aumenta relativamente la proporción de masa no grasa (véase, por ejemplo, [13-24]). En cuanto a su efectividad en humanos, se han descrito efectos análogos si bien bastante más modestos que en las especies más sensibles como el ratón. Estos estudios han sido revisados recientemente[25] y las publicaciones más recientes van en la misma línea[26,27], junto a otros estudios que no describen efectos significativos sobre la composición corporal[28-30]. Por otro lado, recientemente se ha publicado el primer estudio de seguridad (hasta 6,8 g/día) del CLA en una población japonesa[31], si bien la mayor parte de estudios en humanos avalando la seguridad del CLA se han realizado en Europa y EE.UU.[32-66].

REVISIÓN DE LOS EFECTOS DEL CLA EN EL CONTROL DEL EXCESO DE PESO EN FORMA DE GRASA Y SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Los efectos descritos para el CLA varían dependiendo de la duración de los tratamientos, dosis empleadas, especies animales utilizadas, proporciones de cada isómero, y otras condiciones. Aquí nos referiremos a estos condicionantes y, particularmente tendremos en cuenta los estudios en humanos.

Los efectos dependen del isómero considerado y, aparentemente, la combinación de isómeros también influye.

Muchos de los estudios se han efectuado con mezclas de diferentes isómeros y, desafortunadamente, estas mezclas han sido poco definidas, dificultando la interpretación, toda vez que la evidencia es creciente de que diferentes isómeros de CLA tienen efectos diferentes o incluso opuestos (véase, por ejemplo, [67]). Parece claro que los ácidos linoléicos conjugados (CLA) deben recibir una atención separada respecto del conjunto de los ácidos grasos trans, tanto desde el punto de vista nutricional como en relación con los efectos adversos descritos para los ácidos grasos trans.

La relativa apreciación de efectos antagónicos a la insulina y/o procesos inflamatorios relacionados, para ciertos isómeros del CLA, ha sido revisada recientemente [27,29,31,44,46]. El grupo de Riserus[68-72] ha destacado que el isómero t10,c12-CLA puede afectar a la resistencia a la insulina, si bien ello no ha sido contrastado por la mayoría de otros autores, sería un efecto limitado, estaría relacionado principalmente con el isómero mencionado y no con la mezcla, y se habría observado sólo para dosis alrededor de un 50% superiores a las generalmente recomendadas en alimentación y sólo en algunos casos y grupos de población (obesidad, resistencia a la insulina). Los estudios, tanto anteriores como más recientes, no han revelado deterioros en el sistema glucosa-insulina debidas a la acción del CLA o se han descrito cambios pero en sentido contrario[31,43], quizás con la excepción de un estudio muy limitado (9 personas), desarrollado durante 12 semanas y tratándose de un estudio no controlado por placebo[28]. Recientemente, Syverstsen y cols., utilizando el sistema metodológico clamp euglucémico hiperinsulinémico, tampoco han encontrado alteraciones en la sensibilidad a la insulina después de 6 meses de ingesta diaria de 3,4 g/día de CLA-mezcla[29].

Recientemente se ha descrito en modelos experimentales (conejo) que mantequillas conteniendo CLA (trans-11 18:1) no aumentarían el riesgo de aterogénesis, en comparación con los efectos negativos de la mantequilla conteniendo trans-10 18:1[73].

Análogamente, mientras que los efectos del t10,c12-CLA son antagónicos de muchas de las acciones de la insulina, el c9,t11-CLA tendría efectos contrapuestos y recientemente se ha descrito que los efectos antidiabéticos del c9,t11-CLA podrían ser mediados por sus efectos antiinflamatorios sobre el tejido. Cabe añadir que, en humanos, se han demostrado efectos opuestos de ambos isómeros habituales (hasta 2,5 g diarios) sobre parámetros del metabolismo lipídico y otros[47,48,74].

Así, en conjunto cabe diferenciar los efectos de cada uno de los dos isómeros por separado del CLA (el t10,c12-CLA y el c9,t11-CLA), de los del CLA-mezcla de ambos isómeros, pues pueden darse efectos compensatorios.

Principales estudios de intervención en humanos

En humanos, los datos disponibles señalan, en conjunto, que el CLA produce, entre otros efectos, una reducción modesta del contenido de grasa y un aumento relativo de la masa magra[52,56,69,75], a pesar de que una buena parte de los estudios haya mostrado pocos o nulos efectos sobre la composición corporal (revisado en [25]). El efecto reductor de los depósitos de grasa corporal en humanos parece consistente aun siendo relativamente modesto, depende de la dosis y del tiempo de tratamiento. En la referida revisión[25] se identifican 18 estudios de intervención en huma-

nos y se compara el efecto de la duración del tratamiento, distinguiéndose los estudios que utilizan mezclas de isómeros de los que utilizan t10,c12-CLA, y derivándose de este análisis que el efecto del CLA es lineal hasta los 6 meses, amortiguándose la respuesta hasta valores asintóticos a los 2 años. Ajustando a una dosis media de 3,2 g CLA/día, se calcula que el CLA es efectivo en la reducción de masa grasa, resultando una reducción de 0,05 ± 0,05 kg por semana (estadísticamente significativa, $p < 0,001$) si se considera sólo el grupo CLA o una reducción de 0,09 ± 0,08 kg por semana (estadísticamente significativa, $p < 0,001$) si se considera el grupo CLA comparado con el grupo placebo[25].

En general, de los estudios en humanos no puede concluirse la existencia de problemas de seguridad en el uso de las dosis habituales de alrededor de 3-4 g/día de CLA.

La recopilación y revisión de los ensayos clínicos con CLA realizados en humanos hasta 2007, y refiriéndonos a mezclas de CLA (aproximadamente al 50% de cada uno de los isómeros t10,c12-CLA y c9,t11-CLA), arrojaría como conclusión que el número de estudios clínicos de que se dispone es elevado en humanos adultos, generalmente sanos, con sobrepeso y en algunos casos con personas obesas o (en pocos casos) diabéticos tipo 2, mientras que en población infantil (véase más adelante) la información disponible es muy limitada. Estos estudios en humanos adultos han investigado, desde el punto de vista de la seguridad, la incidencia de signos vitales en general, la clínica, el perfil lipídico, los principales parámetros de la función hepática (transaminasas) y la renal, así como parámetros metabólicos y hormonales circulantes diversos (glucosa, insulina, leptina, TNFalfa, interleukinas, etc.). En algunos de estos estudios se han descrito efectos del CLA incrementando la peroxidación lipídica o parámetros relacionados con la inflamación o la resistencia a la insulina en obesos[69-72], o la función endotelial[76]; sin embargo, la gran mayoría de los estudios no han mostrado efectos adversos o alteraciones por el CLA de parámetros relevantes, pudiéndose concluir que el uso de CLA-mezcla aproximadamente equimolar de los dos isómeros habituales (t10,c12-CLA y c9,t11-CLA) en dosis de alrededor de 3-4 g/día es seguro[32-62].

Sin embargo, el CLA-mezcla se ha visto que puede producir una reducción de la producción de grasa de la leche en varias especies de laboratorio y en vacas, y también podemos encontrar una referencia de este efecto en humanos, observado en periodos de intervención de 5 días con 1,5 g diarios de CLA[77]. En un estudio del efecto del CLA sobre el crecimiento de ratas lactantes[78], las madres fueron alimentadas con 25 g/kg de un suplemento graso conteniendo 540 g CLA/kg (concentración final de 13,5 g CLA/kg dieta), desde el parto hasta los 15 días *postpartum*. La mezcla de CLA contenía los siguientes isómeros por 100 g: c9,t11 (24 g); c10,t12 (35 g); c8,t10 (15 g); c11,t13 (17 g) y otros (9 g). La suplementación con CLA redujo el contenido de grasa de la leche (al día 15 post-parto) en un 33% y el crecimiento de las crías en un 21%; en consonancia con lo anterior, las actividades de la ácido graso sintetasa, glucosa 6-fosfato deshidrogenada y 6-fosfogluconato deshidrogenada resultaron reducidas por el tratamiento con CLA en la glándula mamaria y en el hígado. Por ello, cuando menos por sus eventuales consecuencias nutricionales, no parece recomendable el consumo de cantidades elevadas de CLA por mujeres lactantes y, por extensión, en las embarazadas, del mismo modo que en la población infantil se ha sugerido evitar el consumo de CLA en esta población o minimizarlo a una frecuencia puramente ocasional a falta de más estudios específicos[79].

Efectos de la suplementación con CLA durante periodos prolongados en humanos

Una gran parte de los estudios se han desarrollado durante pocas semanas y con pocos individuos por lo que es difícil aquilatar tanto los aspectos de eficacia como la posible relevancia de los parámetros de seguridad que ocasionalmente pudieran haber resultado afectados. Sin embargo, un grupo de estudios, con dosis de 3-4 g diarios de CLA-mezcla, se han desarrollado por periodos prolongados de seis meses, hasta un año o incluso (en un caso) hasta los dos años. Merecen así una consideración particular.

- *Estudios del grupo de Gaullier a uno y dos años*. El estudio más amplio de los realizados hasta ahora[39] fue realizado en condiciones controladas (a doble ciego, con una distribución aleatoria de individuos entre los grupos, y con comparación con un grupo control que tomaba placebo), abarcando un número relativamente elevado de personas de ambos sexos (n = 180; de los que 157 finalizaron el estudio), centrado en personas con sobrepeso (índice de masa corporal entre 25 y 30) y realizado durante un periodo prolongado (1 año)[39]. Se utilizó CLA en forma libre (84% de CLA, conteniendo 41% de t10,c12-CLA y 39% de c9,t11-CLA) o en forma de triglicéridos (CLA-TG) (80% de CLA, conteniendo 38% de t10,c12-CLA y 38% de c9,t11-CLA). La dosis oral fue de 3,4 g/día (CLA en la forma de triglicéridos [TG]) o de 3,6 g/día (en la forma de CLA libre)[39]. Se observó que el CLA produjo una reducción del 8,7% (CLA-TG) o del 6,9% (CLA libre) en la cantidad de grasa corporal, y el efecto fue acompañado de un relativo pequeño aumento de la masa magra (1,8% con el CLA-TG). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en diversos parámetros relativos a la seguridad (LDL, HDL, lipoproteína A, glucemia, hemoglobina glucosilada) ni otros efectos adversos que fueran atribuibles al CLA[39].

  En otro ensayo de exposición al CLA, de larga duración, se partió del grupo de población del anterior estudio, continuando el tratamiento con CLA, ahora en modo

abierto (no a doble ciego), con 134 de los 157 individuos que concluyeron el estudio anterior y durante un año más, hasta completar los 2 años[40]. El objetivo fue evaluar la seguridad y los efectos sobre la composición corporal, de una suplementación con 3,4 g de CLA/día formulada como triglicérido. La conclusión fue que la suplementación con CLA durante 24 meses había sido bien tolerada, y se confirmó que el CLA disminuye la masa grasa en humanos con sobrepeso y que las reducciones inicialmente obtenidas en peso y grasa se pueden mantener a largo plazo[40].

- *Estudio de Whigham a un año*. En este ensayo[41] se agruparon aleatoriamente 63 voluntarios que recibieron 6 g/día de una mezcla de los dos isómeros habituales en proporciones iguales de cada uno o bien placebo (aceite de girasol) como control. Se les sometió a una dieta muy baja en calorías hasta que alcanzaron una reducción del 20% en su peso corporal. El CLA o el placebo fueron suministrados durante el proceso de reducción de peso y durante un periodo de 12 meses, para analizar la reganancia de peso y los parámetros de seguridad. No se alteraron significativamente los niveles de insulina, glucosa, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato amino transferasa, con la excepción de un pico transitorio (si bien manteniéndose dentro de los límites normales) de glucosa observado a las 2 semanas, y que se normalizó en periodos posteriores. A la semana 28ª (el comienzo del estudio en forma abierta) los consumidores de CLA tenían la trigliceridemia elevada (160 frente a 154 mg/dl) y, aunque la diferencia respecto a los controles alcanzó significancia estadística, también se constató que estos controles partían de unos valores basales más elevados que los del grupo CLA[41], lo que podía influir en que se hubiera alzanzado esta significancia. El estudio valoró la sensibilidad a la insulina y el control glucémico en base a diversos parámetros (glucemia, insulinemia, índices OMA, QUICKI, ISIcompuesto, OGIS, HbA1c, microalbúmina) sin que se observasen alteraciones[41].
- *Otros estudios prolongados (6 meses) con CLA*. Otros estudios han sido desarrollados a 6 meses a dosis secuenciales (cis-9,trans-11 CLA: 0,59, 1,19, y 2,38 g/d; trans-10,cis-12 CLA: 0,63, 1,26,y 2,52 g/d) mostrando una reducción dosis-dependiente de la activación de linfocitos T mitógeno-inducida[48] y mostrando a su vez que los efectos de ambos isómeros sobre el perfil lipídico son opuestos en humanos sanos, con el trans-10,cis-12 CLA incrementando la relación LDL: HDL colesterol y la total:HDL colesterol, mientras que el cis-9,trans-11 CLA disminuye estas relaciones[47].

  En un estudio realizado de forma aleatorizada, a doble ciego y controlado por placebo, en 118 personas sanas obesas o con sobrepeso, durante 6 meses, se demostró que el CLA redujo significativamente la masa grasa a los 3 y a los 6 meses de tratamiento en comparación con el efecto placebo[46]. La mayor reducción se produjo principalmente en los depósitos de grasa de las piernas y ello en mujeres con un IMC superior a 30. También se observó que el CLA produce una reducción significativa de la relación cintura/cadera y un aumento de la masa no grasa. Estos cambios fueron independientes del efecto de la dieta y el ejercicio. Los parámetros de seguridad estudiados (incluyendo marcadores de efectos diabetogénicos, inflamatorios y lípidos sanguíneos) se mantuvieron dentro de los márgenes de normalidad[46].

  Recientemente, el estudio de Syverstsen y cols. en la misma población, utilizando una subpoblación de 49 personas que aceptaron participar en un estudio del sistema insulínico, utilizando el metodo clamp euglucémico hiperinsulinémico, no ha encontrado alteraciones en el metabolismo glucídico o la sensibilidad a la insulina después de 6 meses de ingesta diaria de 3,4 g/día de CLA-mezcla[29].

Estudios del grupo de Riserus a 3 meses

Las principales dudas generadas en cuanto a potenciales efectos adversos se derivan de los estudios del grupo de Riserus, Basu, Vesby y cols.[68-72]. Así, en una reciente revisión de este grupo[68] se considera que los ácidos grasos trans, en general, pueden interferir con las funciones de membrana y que hay razones para pensar que los AGs-trans y, en particular el CLA, pueden afectar negativamente a la sensibilidad a la insulina y, consecuentemente, el riesgo de diabetes. Al revisar los datos de estudios de intervención controlados, estos autores indican que no se detecta un efecto significativo de los AGs-trans sobre la sensibilidad a la insulina en individuos delgados y sanos, pero que hay evidencia de que los AGs-trans pueden reducir la sensibilidad a la insulina en individuos resistentes a la insulina o diabéticos, destacando que ello sería especialmente cierto para el CLA que, según sus estudios, reduce la sensibilidad a la insulina en humanos obesos con síndrome metabólico. Este efecto adverso lo consideran como el más dramático descrito para un ácido graso de la dieta[68]. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados por la mayoría de otros autores y presentan limitaciones en cuanto al número de individuos y periodo de tiempo estudiados y en cuanto a la interpretación de los efectos de los dos isómeros del CLA. Así, mientras los estudios del grupo (aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo) muestran que tanto el t10, c12- CLA[69-71] como el 9c,11t-CLA[72] pueden por separado afectar a la sensibilidad a la insulina en individuos obesos o resistentes a la insulina, paradójicamente no muestran[69,70] que la combinación de ambos isómeros (a una dosis comparable a la observada activa para cada uno de ellos) no produce los mismos efectos.

En suma, con respecto al isómero t10,c12-CLA , se observó que una dosis de 3,4 g/día durante 12 semanas producía un incremento de la resistencia a la insulina en hombres obesos[69] y asociado a ello un incremento del estrés oxidativo y de parámetros relacionados con la inflamación[70]. Posteriormente, estudiaron a 57 hombres con obesidad abdominal incluidos en el estudio y que recibieron, una parte de ellos, 3,4 g t10-c12-CLA (una mezcla de t12-c12 y c9-t11) o bien, la otra parte, aceite control durante 12 semanas. Se observó que los efectos del CLA podían asociarse con el desarrollo de hiperproinsulinemia[71]. Se investigaron los efectos del tratamiento sobre los niveles plasmáticos (antes y después de la suplementación) de proinsulina, insulina, péptido-C y adiponectina y su asociación con los cambios en la sensibilidad a la insulina; la suplementación incrementó los niveles circulantes de proinsulina, insulina y péptido C pero no los de adiponectina. Los autores concluyeron que en hombres obesos el t10,c12-CLA induce una preproinsulinemia relacionada con la reducción de la sensibilidad a la insulina.

Por otro lado, también en obesos, en un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado por placebo, en 25 hombres con obesidad abdominal, que recibieron 3 g/d de c9,t11 CLA o placebo (aceite de oliva), se evaluó la sensibilidad a la insulina antes y después de 3 meses de suplementación, así como indicadores del metabolismo lipídico, la composición corporal, y los niveles urinarios de 8-iso-prostaglandina F (2alfa) y 15-ceto-dihidro-prostaglandina F (2alfa) como marcadores del estrés oxidativo *in vivo* y de la inflamación, respectivamente[72]. Comparado con el grupo placebo, la administración de c9,t11-CLA disminuyó significativamente la sensibilidad a la insulina en un 15%, e incrementó la excreción de 8-iso-prostaglandina F (2alfa) y 15-ceto-dihidro-prostaglandina F (2alfa) en un 50 y 15%, respectivamente. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a la composición corporal. Los autores concluyeron que una preparación purificada del isómero c9, t11 CLA incrementa la resistencia a la insulina y la peroxidación lipídica en hombres obesos[72].

Resulta controvertido poder explicar que mientras alrededor de 3,4 g diarios de cada uno de los dos isómeros por separado producen los efectos descritos más arriba, la misma cantidad (3,4 g) de una preparación conteniendo cantidades aproximadamente iguales de ambos isómeros no produjo estos efectos. Puede ser que la combinación de ambos isómeros resulte en la neutralización, al menos en parte, de los potenciales efectos de cada uno de los dos isómeros por separado. Otra posible explicación derivaría de considerar la importante variabilidad de las respuestas individuales al CLA junto a la limitación que supone el insuficiente número de individuos estudiados en estos ensayos ya que varios otros estudios (véanse los del grupo de Gaullier en la sección anterior y otros estudios en la sección siguiente realizados por otros autores), con dosis similares, no han detectado efectos adversos. En todo caso, estos estudios podrían revelar que una parte de la población puede responder de manera más activa al isómero t10,c12-CLA, si bien se trata de dosis superiores al límite de 1,5 g/día recomendado habitualmente[79].

Otros estudios recientes de intervención (hasta 14 semanas) en humanos adultos (2006-2007)

No nos referiremos aquí a los estudios anteriores a 2005 ya referidos y que han sido igualmente revisados recientemente[25], sino sólo a las publicaciones más recientes y en relación a la acción del CLA en forma de mezclas conteniendo los dos isómeros habituales en proporciones aproximadamente iguales.

En un estudio randomizado, a doble ciego, controlado por placebo, en 40 individuos sanos con sobrepeso (IMC entre 25 y 30 kg/m^2, de entre 18 y 44 años de edad), se ha observado que el CLA (3,2 g/día) produce un menor aumento del peso corporal durante el periodo vacacional (2 meses) comparado con el placebo, sin afectar a la resistencia a la insulina, lípidos sanguíneos y marcadores de la función hepática o marcadores de inflamación (excepto un cierto descenso)[80]. La conclusión de este estudio ha sido que la suplementación con CLA en adultos con sobrespeso reduce significativamente la masa grasa corporal a los 6 meses y previene del exceso de ganancia de peso que se tiende a producir durante el periodo vacacional.

En un estudio de suplementación con 3,76 g/día de CLA (en forma de triglicéridos) durante 14 semanas[81], utilizando una combinación al 50% de los dos principales isómeros añadida a un yogur o placebo, en 44 individuos sanos, no se observó efecto sobre el peso corporal o el de la masa grasa. Se observó un aumento del gasto energético basal y un aumento de la expresión génica en el tejido adiposo de PPAR gamma y una reducción de los niveles de mRNA de la lipasa. Los niveles de UCP-2 y los de mRNA de la lipoproteína lipasa adipocitaria no resultaron afectados.

Se ha estudiado también el efecto de la suplementación con CLA durante 12 semanas sobre la composición corporal, gasto energético basal, perfil lipídico, sensibilidad a la insulina y apetito en individuos de peso normal en condiciones de ejercicio[30]. El estudio (a doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo) implicó a 62 hombres y mujeres no obesos que recibieron 3,9 g/d CLA o 3,9 g de aceite de girasol alto oleico. No se observaron efectos del CLA en el peso y composición corporal, gasto energético o apetito. En los tests de tolerancia oral a la glucosa las concentraciones plasmáticas de insulina fueron significativamente menores en las mujeres que recibieron el suplemento de CLA. Los niveles circulantes de ácidos grasos no esterificados en respuesta a la glucosa oral resultaron atenuados por el CLA tanto en hombres como en mujeres. Los autores conclu-

yen que la suplementación con la mezcla de isómeros de CLA ejerce un efecto favorable sobre los niveles de insulina y sobre la respuesta de los niveles de ácidos grasos no esterificados a la ingesta oral de glucosa en mujeres no obesas que hacen ejercicio regular, pero no observaron efectos específicos del CLA sobre la composición corporal, gasto energético o apetito[30].

Un estudio[57] limitado a 17 mujeres de entre 20 y 40 años, con suplementación con 3,9 g/día de CLA (Tonalin) durante 63 días, no mostró alteraciones de los marcadores del estado inmunológico estudiados (recuento leucocitario, de granulocitos, de monocitos, de linfocitos, proliferación de linfocitos en respuesta a fitoaglutinina, vacuna de influenza, o anticuerpos séricos para influenza.

En un estudio no controlado por placebo, la administración de 4 g/día de CLA (mezcla 50:50) durante 12 semanas a humanos con sobrepeso no diabéticos (N = 9; 4 mujeres, 5 hombres), se ha observado un descenso de la sensibilidad a la insulina, sin cambios en la composición corporal[28].

Información relativa al uso de CLA en humanos en el segmento de población infantil y adultos jóvenes

En un estudio de seguimiento de la comercialización de productos lácteos conteniendo CLA (Naturlínea con Tonalin) con una ingesta recomendada que supone 1,5 g/día de la mezcla de isómeros del CLA ya referida (39,80% de c9,t11-CLA y 39,10% de t10,c12-CLA) y que implicó a 1.235 personas[79,82], el grupo de consumidores mayoritarios se situó en el segmento de edad entre los 15 y los 35 años (54,2%), mientras que los consumidores menores de 5 años serían entre 2 y 2,3%[79]. A la hora de definir el etiquetado de estos productos se estableció que, dado que no existen estudios concluyentes sobre el uso de CLA en mujeres embarazadas, madres lactantes, niños pequeños y diabéticos con resistencia a la insulina, se debería incluir, y así está incluido en el etiquetado del producto que está actualmente en el mercado, un aviso al respecto (nutricionalmente no adecuado para personas con necesidades dietéticas especiales, mujeres embarazadas, durante la lactancia, niños menores de 5 años y diabéticos con resistencia a insulina). No se hace referencia a limitaciones en cualquier otro periodo de edad.

En un estudio en 44 mujeres jóvenes se ha investigado el efecto de la suplementación durante 6 semanas con 3,6 g/d de CLA y la combinación de CLA con ejercicio aeróbico, sobre la composición corporal y el perfil lipídico[83]. Después del periodo de estudio la proporción de grasa, la masa grasa y la relación de los perímetros cintura/cadera habían disminuido significativamente en todos los grupos experimentales. Las alteraciones fueron mayores en el grupo que combinó CLA y ejercicio. Los niveles de glucosa circulante se redujeron significativamente en los grupos CLA y CLA + ejercicio así como los niveles de insulina en el grupo CLA + ejercicio. La conclusión del estudio es que tanto el CLA como el ejercicio son efectivos en la mejora de la composición corporal, que los efectos de ambos agentes son acumulativos, y que la suplementación con CLA, solo o con ejercicio, es efectiva en la reducción de las concentraciones circulantes de glucosa e insulina.

En un estudio con 16 individuos jóvenes, voluntarios de la comunidad universitaria (12 hombres y 4 mjueres, media de edad de 21,5 ± 0,4 años), sedentarios (menos de 3 horas por semana de ejercicio no intenso), se estudió el efecto del CLA sobre la posible mejora de la sensibilidad a la insulina[43]. 10 sujetos recibieron 4 g/día de CLA (35,5% cis-9, trans-11; 36,8% trans-10, cis-12) durante 8 semanas, efectuándose tests de tolerancia a la glucosa oral a las 0, 4 y 8 semanas de suplementación. Se registró un aumento significativo del índice de sensibilidad a la insulina asociado a la suplementación con CLA y atribuible al descenso de la insulinemia; 6 de los 10 sujetos estudiados presentaron un mayor incremento (del 27 al 90%) mientras que dos no mostraron alteraciones y otros dos experimentaron un descenso de su sensibilidad a la insulina (12 y 13%). Los resultados muestran que una dosis habitual del CLA mezcla puede mejorar la sensibilidad a la insulina en jóvenes sedentarios, si bien también muestran la existencia de una considerable inconsistencia asociada a la variabilidad en la respuesta.

En un estudio en niños y adolescentes obesos[84], se ha mostrado que la ingesta diaria de 3 g de CLA aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. Esto ha llevado a los autores a sugerir que el CLA podría contribuir a la disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, dos procesos relacionados con la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo. Este estudio, aleatorizado, a doble ciego, controlado por placebo, con dosis de 3 g/día, durante 16 semanas, en niños (27 del sexo masculino y 15 del femenino, de 13,2 años de edad en promedio en el grupo tratado) no puso de manifiesto efectos del CLA sobre el peso, altura, IMC, o niveles circulantes de colesterol, colesterol-HDL y adiponectina, pero sí un descenso significativo de los nivels plasmáticos de glucosa e insulina, y así una mejora del índice de resistencia a la insulina, parámetros que no se alteraron en el grupo placebo[84].

Por último, cabe referir un estudio prospectivo, observacional y comparativo con la situación básica, en el que se analiza la disminución del índice de masa corporal relativo (IMCr) en una población de niños obesos a la que se ha administrado CLA (Tonalin en un soporte lácteo), con una edad de incorporación al estudio de 11,3 ± 2,7 años y un IMCr (kg/m^2: Kgp 50/m^2 p50 x 100) ≥ 121[85]. El IMCr inicial fue de 154,8 ± 22,4% y tras 8 meses de 144,4 ± 21,7% (p = 0,003). La evolución de la circunferencia abdominal

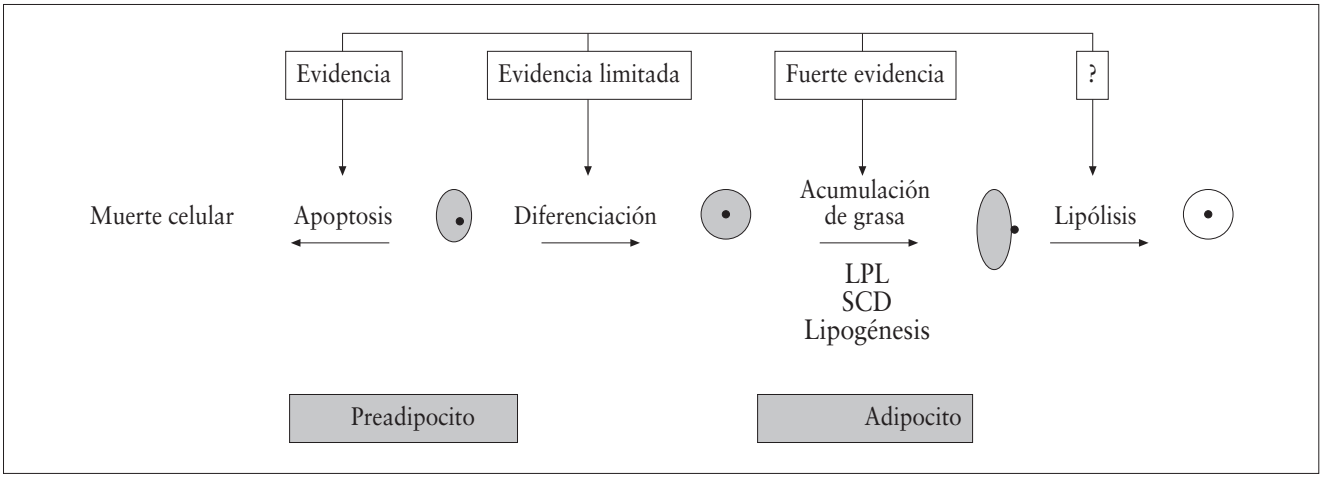

FIGURA 1. Efectos del CLA sobre el adipocito.

fue respectivamente de 92,1 ± 10,0 cm a 87,3 ± 16,4 cm. Las determinaciones plasmáticas de glucosa, insulina (de los que se deriva el índice de HOMA) tuvieron valores iniciales y finales de 93,1 ± 6,6 mg/dl y 87,4 ± 7,1 mg/dl y 13,3 ± 7,3 uU/ml y 14,2 ± 8,8 uU/ml, no siendo significativas estas diferencias. Los autores concluyen que el CLA ha contribuido al efecto reductor del índice de masa corporal, y en menor grado a la grasa visceral estimada indirectamente por la circunferencia abdominal, no habiéndose detectado ningún efecto clínico o bioquímico colateral[85].

ASPECTOS MECANÍSTICOS

Los mecanismos a través de los cuales actúa el CLA son, en general, poco conocidos. Las dificultades de interpretación derivan, probablemente, de que su acción se produce simultáneamente sobre diversas funciones, de que frecuentemente se han ensayado dosis elevadas y combinaciones de diversos isómeros y no isómeros individuales separadamente, y de que son escasos los estudios de efectos directos del CLA en células diana. En la figura 1 (adaptada de [2-5]) se destacan estas posibles acciones para el caso del adipocito y entre las posibilidades propuestas están la disminución de la ingesta alimentaria y el aumento del gasto energético, la disminución de la diferenciación de los preadipocitos (adipogénesis) y de su proliferación, y el aumento de la lipólisis y oxidación de los ácidos grasos.

La mayoría de estudios en animales experimentales han utilizado mezclas de CLA conteniendo proporciones aproximadamente iguales de los isómeros t10,c12-CLA y c9,t11-CLA pero la utilización de formulaciones con distintas proporciones de isómeros c9,t11- y t10,c12 ha mostrado que el t10,c12-CLA sería la forma activa del CLA en relación con los efectos sobre el peso corporal y la deposición de grasa (véase [86]).

La mayoría de estudios en animales han demostrado que el CLA disminuye la ganancia de grasa y peso corporal[20,21,87,88], mientras que otros no han puesto de manifiesto efecto alguno sobre el peso[89-92], dependiendo de la composición isomérica del CLA y quizás debido a que el aumento de la masa no grasa compensaría (al menos parcialmente) la disminución de la grasa corporal, y dependiendo también de diferencias interespecíficas.

En un estudio en ratones se ha investigado el efecto de la suplementación con CLA sobre el peso corporal, hipertrofia muscular y parámetros sanguíneos y de la médula ósea en ratones sanos jóvenes y entrenados (ejercicio), observándose que el CLA no produce un descenso adicional del peso en ratones ya entrenados pero sí incrementa la hipertrofia muscular y produce una importante linfopenia, interpretándose que el CLA puede mejorar el estado de forma de atletas en entrenamiento mediante el incremento de la hipertrofia muscular y, al mismo tiempo, causar daños por estrés oxidativo dando lugar a la linfopenia periférica y a la consecuente neutrofilia como respuesta defensiva[93].

En todo caso, en prácticamente todos los estudios se ha observado una acción reductora de la acumulación de grasa corporal[94,95]. El efecto puede ser bastante aparente; así, por ejemplo, la suplementación de la dieta con CLA en una proporción baja como el 0,5% ya redujo la acumulación de grasa en los dos sexos de ratones ICR (revisado en [92]).

La respuesta de los diferentes depósitos de grasa al CLA puede variar. En ratones macho AKR/J suplementados con 1% de CLA, se demostró[96] que la reducción era mayor en los depósitos inguinal, epididimal y retroperitoneal mientras que el tamaño del tejido adiposo mesentérico no resultaba afectado. Otros estudios han mostrado que la región peritoneal era la más sensible y que los depósitos mesenté-

rico y epididimal eran relativamente más resistentes al CLA[13,21]. Estos resultados parecen particularmente interesantes teniendo en cuenta que recientes estudios en humanos también muestran una acción del CLA reductora del acúmulo de grasa que sería selectiva para ciertos depósitos grasos (véase [46]).

El CLA puede inhibir la lipogénesis

Los estudios en animales han demostrado que la suplementación con CLA inhibe la lipogénesis. Frecuentemente, la inhibición de la lipogénesis se asocia con la disminución de la expresión y actividad de la lipoproteína lipasa (LPL)[20,97,98] y, en general, los estudios coinciden en que el t10,c12-CLA reduce el contenido en triacilgliceroles de los adipocitos mediante la disminución de la síntesis de ácidos grasos, la disminución de su captación (mediante la LPL) y su esterificación en triacilgliceroles (revisado en [94,95]). Los datos sugieren que el efecto consiste, básicamente, en una reducción del tamaño de los adipocitos más que en el número de ellos[23,90,99,100].

En ratas (en las que el tejido adiposo es bastante resistente a la acción del CLA) se ha observado que el CLA reduce la acumulación hepática de grasa, en un efecto que, sin embargo, no dependería de una mejora de la adiposidad general[101].

En ratones suplementados con CLA se ha descrito la disminución de la expresión de enzimas lipogénicas (ácido graso sintetasa, acetil-CoA carboxilasa)[100]. En este contexto, la expresión de enzimas lipogénicas estaría regulada por factores de trascripción de las familias SREBPs, PPARs y CEBPs, cuya expresión tiende también a reducirse por la suplementación con CLA. También podemos encontrar estudios en los que el t10,c12-CLA inhibe la expresión de estearoil-CoA desaturasa-1 en la línea celular de adipocitos 3T3-L1[102].

En otras especies, por ejemplo, en vacas, se ha demostrado repetidamente que el CLA inhibe la lipogénesis[103-105]. Sin embargo, el CLA puede reducir también la tasa de oxidación de ácidos grasos en adipocitos de cerdo en proceso de diferenciación[106], aunque diversos estudios han mostrado que el CLA aumenta la tasa de beta-oxidación de ácidos grasos[107,108].

En general, la mayoría de estudios muestran que los efectos anteriores del CLA dependen del isómero t10,c12-CLA. Cabe mencionar, sin embargo, un estudio que describe la inhibición de la ácido graso sintetasa *in vitro*[109] por el CLA, mostrando que el isómero 9c, 11t-CLA sería, en este efecto concreto, más activo que el 10t, 12c-CLA.

El CLA puede inhibir la adipogénesis

Se ha demostrado que el CLA disminuye la expresión de ADD1 *(adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1)* y de enzimas lipogénicas. En ratones, la expresión de PPARgamma (factor de trascripción clave en la adipogénesis) resulta disminuida por el t10,c12-CLA[17, 100,106]. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) en general y el CLA en particular son buenos ligandos de los PPARs. Así, a la reducción de la adiposidad por PUFAs podrían contribuir, no sólo su efecto activador del catabolismo hepático de ácidos grasos, sino también su efecto activador de la expresión de las UCPs y su efecto inhibidor de la capacidad lipogénica del hígado.

En estudios en adipocitos diferenciados en cultivo primario se han referido efectos claramente diferenciales de los dos isómeros sobre la capacidad termogénica y la acumulación lipídica, que podían ser debidos a una acción diferencial sobre el PPARgamma y otros factores de transcripción determinantes de la adipogénesis[65,110].

Análogamente, el t10, c12-CLA (pero no el c9, t11-CLA), cuando se añade a células estroma-vasculares conteniendo adipocitos recientemente diferenciados, causa una disminución del contenido en triglicéridos y de la captación de ácidos grasos y de la captación de glucosa estimulada por la insulina. De modo paralelo se produce una disminución de la expresión de PPARgamma y de varias de sus dianas y un incremento de la expresión de leptina[110]. Pero antes de ello se produce una fuerte activación de MEK/ERK *(mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-related kinase)*. Así, se ha propuesto que el t10,c12-CLA disminuye el contenido en triglicéridos de adipocitos humanos recientemente diferenciados mediante la inducción de la vía de señalización MEK/ERK a través de acciones autocrinas/paracrinas de las interleuquinas 6 y 8[111].

Se han estudiado los efectos del CLA en preadipocitos y adipocitos humanos SGBS[111], observándose que concentraciones fisiológicamente relevantes de CLA producen una reducción de la proliferación y diferenciación y la inducción de apoptosis, siendo el t10,c12-CLA más potente que el c9,t11-CLA.

Por otro lado, se ha realizado un estudio del perfil transcriptómico (expresión génica) asociado a los efectos del c9,t11-CLA y del t10,c12-CLA en macrófagos humanos, incubando monocitos MCSF diferenciados de 3 donantes sanos y macrófagos THP-1 con los referidos isómeros, y analizando los transcritos utilizando *arrays* para genoma completo Affymetrix U133 Plus 2.0 y PCR a tiempo real (RT-PCR)[112]. Se ha encontrado que el isómero t9,t11-CLA, pero no el c9,t11- y el t10,c12-CLA, activa genes diana de SREBP, SREBP-1 y ABCG1. Mediante el uso de constructos y transfecciones apropiadas se observó que el t9,t11-CLA activa el ABCG1 vía SREBP-1c. Estos resultados indican que los isómeros geométricos y posicionales del CLA tienen efectos específicos sobre la expresión génica en macrófagos humanos y que el t9,t11-CLA activa ABCG1 por un mecanismo dependiente de SREBP-1c[112]. Sin embargo, sería especulativo extrapolar las observaciones en modelos experimentales *in vitro* a la situación en humanos e *in vivo*.

Información toxicológica y otra información experimental

La información toxicológica arroja pocos detalles para la interpretación mecanística de los efectos del CLA. Debe considerarse, en todo caso, junto a la información que los estudios clínicos en humanos han aportado sobre la seguridad del CLA. Así, sin entrar en la consideración detallada de los estudios toxicológicos, cabe reseñar que de los estudios con mezclas aproximadamente iguales de los isómeros t10, c12-CLA y c9, t11-CLA[113] no se deducen efectos adversos al extrapolar las dosis de 3-4 g/día que habitualmente se recomiendan para la suplementación con CLA en humanos adultos. Asimismo, cabe recordar aquí los datos de toxicidad sucrónica en ratas a 90 días que arrojan un NOAEL de 2.433 mg/kg de peso corporal/día para machos y 2.728 mg/kg de peso corporal/día para hembras[113], lo que supone poder aplicar un factor de seguridad amplio, de alrededor de 50, en relación con la seguridad extrapolada a humanos.

Aspectos del metabolismo del CLA

El estudio del metabolismo del CLA en la rata[114] ha mostrado que ambos isómeros (t10,c12-CLA y c9,t11-CLA) son catabolizados por los hepatocitos, lo que supone una reducción de su disponibilidad para los tejidos periféricos. Al comparar los dos CLAs con el ácido oleico, se observó que la captación por tejido hepático aislado e incubado *in vitro* era similar para ambos isómeros y bastante mayor (el triple) que la captación de ácido oleico. La tasa de oxidación fue también mayor para ambos CLAs que para el oleato. Tanto para oleato como para los CLAs la oxidación total (2-7%) fue menor que la oxidación parcial (93-98%). La esterificación corresponde principalmente a lípidos neutros (70%) y en menor medida a lípidos polares (30%), que son lentamente secretados como componentes de VLDL. Se observó que la secreción era mayor (el doble) para el t10,c12-CLA y el oleato que para el c9,t11-CLA. De este estudio cabe resaltar además que más del 25% del CLA que escapa del catabolismo se convierte en conjugado 18:3, cuyas propiedades biológicas no han sido elucidadas y que sería interesante conocer.

En mujeres se ha demostrado que la conversión de CLA en derivados insaturados o alongados es relativamente baja[115].

La ingesta de CLA resulta en un aumento de los niveles circulantes, plasma y PBMC *(peripheral blood mononuclear cells)*, y en su incorporación a los lípidos celulares[49,50]; y la incorporación a los lípidos plasmáticos de ambos isómeros habituales refleja los niveles de ingesta[116].

Por otra parte, se ha descrito que el CLA puede metabolizarse a otros componentes en el endotelio vascular[117], tanto el c9,t11-CLA como t10,c12-CLA a productos de su beta-oxidación como CD16:2c7t9 y CD16:2t8c10 y a productos de elongación como CD20:2c11t13, CD20:2t12c14 así como CD22:2c13t15 y CD22:2t14c16, dependiendo de la configuración de los dobles enlaces conjugados[117], y estos metabolitos podrían estar implicados en la mediación de las acciones antiaterogénicas propuestas para el CLA.

En relación con la termogénesis facultativa, se ha demostrado que el CLA aumenta el gasto energético en ratones AKR/J[21,96], en ratones Std ddY[118, 119] y en ratones BaldC[88]. La proteína desacoplante 2 (UCP2) podría contribuir (al propio aumento de la termogénesis o al trasiego mitocondrial de ácidos grasos) ya que se observó que su expresión en el tejido adiposo resultaba inducida por el CLA[100]. Sin embargo, existe una amplia incertidumbre en relación con el posible papel del CLA en la termogénesis (véase [120] y referencias que incluye). Recientemente, en hamsters, se ha estudiado el posible efecto del trans-10, cis-12 CLA (0, 0,5, o 1 g/100 g dieta durante 6 semanas) sobre las proteínas desacoplantes y la capacidad oxidativa en condiciones de una alimentación con una dieta aterogénica. El CLA produjo una reducción del peso del tejido adiposo pero no del peso corporal. La expresión de leptina-mRNA disminuyó en los depósitos grasos de acuerdo con el descenso de la masa de tejido adiposo mientras que no se observaron cambios en la expresión de resistina. Los animales suplementados con CLA presentaron menores niveles de UCP1 mRNA en el tejido adiposo marrón y en el tejido adiposo blanco perirenal, y menores niveles de expresión de UCP3 mRNA en el tejido adiposo subcutáneo. La expresión de UCP2 mRNA en el tejido adiposo blanco no resultó afectada por el CLA pero el CLA incrementó los niveles de mRNA de UCP3 y de la carnitina-palmitoil transferasa-I en el músculo esquelético, lo que sugiere que un aumento de la canalización de los ácidos grasos hacia el músculo y de la capacidad de oxidación de los mismos puede contribuir a la menor adiposidad observada en los hamsters tratados con CLA en estas condiciones[120].

Metabolismo óseo y mineral

En general, la disminución del peso corporal y de la masa grasa puede pensarse que pueden ir asociadas a algunos efectos negativos sobre la masa ósea. Sin embargo, no hay datos consistentes al respecto del CLA. Los estudios sobre el CLA y el metabolismo óseo, y posibles planteamientos en las enfermedades óseas inflamatorias relacionadas han sido revisados bastante recientemente[121], teniendo en cuenta el papel de los PPARs en la regulación de los osteoblastos, aunque los datos disponibles son limitados[121].

Se han estudiado los efectos sobre nódulos óseos mineralizados y la actividad fosfatasa alcalina de isómeros aislados y de mezclas de CLA[122] en cultivos a largo plazo de células SaOS-2, observándose que el isómero 9c,11t-CLA incrementa la formación de nódulos óseos mineralizados, acompañado de incrementos variables de la actividad fosfatasa alcalina e indicando efectos específicos de los isómeros del CLA sobre la salud ósea[122].

En un estudio en ratones jóvenes macho[123] se ha mostrado el efecto beneficioso de la combinación de la suplementación con CLA y ejercicio sobre la masa ósea. Los resultados mostraron que aunque el CLA redujo la ganacia de peso en un 35%, la masa ósea resultó incrementada, debido a una menor resorpción ósea y al incremento de la formación. El ejercicio, que también produjo un descenso del peso corporal y un aumento de la masa ósea, no produjo ningún incremento de la masa ósea adicional al debido al CLA.

Cabe mencionar también que el t10,c12-CLA aumenta la tasa de transporte de calcio en células Caco-2[124], lo que podría indicar un efecto sobre la absorción intestinal de calcio.

Por su parte, en humanos, se han publicado algunos estudios[46,125]. La ingesta de CLA en niños lactantes alimentados exclusívamete con leche materna es del mismo orden que la que produce efectos fisiológicos en animales, si bien el isómero mayoritario en la leche materna es el cis-9,trans-11 CLA. Por ello se ha estudiado[125] el efecto de este isómero (20 ó 40 mg/kg/día de c9,t11-CLA comparados con 20 ó 40 mg/kg/d de aceite de girasol) sobre los niveles plasmáticos de lípidos y glucosa y marcadores de la función inmune en ratas, durante 8 semanas. No se observaron efectos sobre los niveles plasmáticos de lípidos, glucosa, insulina, proteína C reactiva o peroxidación lipídica. Los resultados indican efectos antiinflamatorios del CLA a la dosis de 20 mg/kg/día sin efectos adversos mientras que a la dosis de 40 mg/kg/día se obtuvieron signos de posible mayor resorción ósea. Cabe notar también que en humanos obesos (IMC: 28-32 kg/m^2) el contenido mineral óseo no resultó afectado en un tratamiento con 3,4 g CLA/día durante 6 meses[46].

En general, el CLA en estudios en animales y sistemas en cultivo parece que podría favorecer el metabolismo del calcio y del hueso (véanse referencias en [45]). La administración de 3 g/día de CLA-mezcla a humanos (hombres adultos) en un estudio de intervención controlado no mostró alteraciones en marcadores del metabolismo del calcio y del hueso[45].

EL CLA en combinación con otros productos

En ratones la combinación del CLA con rosiglitazona[126] atenúa la resistencia a la insulina inducida por el CLA. En el tejido adiposo el CLA reduce la expresión de la lipoproteína lipasa y la ácido graso translocasa, efectos anulados por la combinación con rosiglitazona. En condiciones experimentales apropiadas puede producir microesteatosis en el hígado asociada a incrementos de la expresión de la estearoil-CoA desaturasa, la ácido graso translocasa y la ácido graso sintetasa, mientras que la administración combinada con rosiglitazona reduce los triglicéridos hepáticos y la expresión génica lipogénica comparada con el CLA solo[126].

Se han descrito algunos posibles efectos sinérgicos y/o complementarios del CLA con otros nutrientes. Así, el CLA y el picolinato de cromo (CRp), en un modelo de resistencia a la insulina en ratas, ambos compuestos aumentaron los niveles de adiponectina, con efectos del CLA (disminución de la ingesta, peso corporal, niveles plasmáticos de insulina, albúmina urinaria y severidad de la esclerosis glomerular) y del CrP (aumento de la hipoercontractilidad aórtica y de la respuesta relajante a la acetil colina (agente liberador de óxido nítrico), sugiriéndose que el CLA y el CrP pueden tener efectos beneficiosos de mejorar bastantes características fisiopatológicas de un modelo de resistencia a la insulina en rata[127].

La sustitución de ácido oleico por CLA en el oleato de estrona –un fármaco antiobesidad experimental que produce una disminución del peso y grasa corporal[128]– produce efectos similares de reducción del peso corporal en ratas pero con un mayor descenso de los triglicéridos plasmáticos, leptina e insulina[129].

En un reducido grupo de humanos sometidos a tratamientos que cabría esperar produjeran un incremento de peso, la combinación de té verde y CLA (mezcla de los dos isómeros habituales) produjo fuertes descensos de los depósitos de grasa y aumentos relativos de la masa magra[130].

Se ha descrito que la combinación de CLA con creatina mejora los rendimientos del ejercicio, en términos de parámentros funcionales del estado de forma y de la composición corporal[26].

El CLA en el balance grasa/músculo y otros efectos relacionados con el síndrome metabólico

Parece claro que el CLA afecta al balance tejido adiposo/músculo en diversos modelos experimentales. Sin embargo, no está claro a qué se debe tal efecto ni qué mecanismos permiten interpretar correctamente la diversidad de procesos que resultan afectados. De un modo general, debe notarse la importancia que puede tener la alteración de la partición de nutrientes en el desarrollo de la obesidad[131]: la canalización del exceso de ácidos grasos (AGs) hacia tejidos consumidores de energía (particularmente el músculo esquelético o el tejido adiposo marrón) puede ser clave para mantener el control.

En modelos animales el CLA puede reducir el riesgo de aterosclerosis, de modo que una reducción de la producción de apoB100 en el organismo resultaría en un número menor de VLDL y de las aterogénicas LDL, pudiendo contribuir a reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. El t10,c12-CLA y el c9,t11-CLA disminuyen la liberación de eicosanoides y NO (óxido nítrico) de células endoteliales aórticas humanas; la inhibición de formación de eicosanoides estaría producida, probablemente, por una reducción de la disponibilidad de ácido araquidónico para la vía de la ciclooxigenasa[132]. Esto puede ser importante ya que los ei-

cosanoides y el NO están implicados en la regulación del tono vascular y de la agregación plaquetaria[133].

El CLA puede producir tanto efectos estimuladores como inhibidores sobre la producción de prostanoides en células endoteliales y plaquetas humanas[134].

En ratas OLEFT, se ha demostrado que el isómero t10,c12-CLA, en comparación con el ácido linoleico o con el isómero 9c,11t-CLA, puede suprimir el incremento de la presión sanguínea asociada al inicio de la obesidad[134], y esta acción se podría asociar a una inhibición de la expresión de angiotensinógeno y de leptina en el tejido adiposo, lo que se especuló que podía atribuirse a una secreción disminuida de adipoquinas del tejido adiposo abdominal[135].

En ratas Zucker Fa/Fa prediabéticas se ha observado que el CLA puede corregir la glucemia y reducir la hiperinsulinemia[86].

Sin embargo, en su caso, los efectos adversos del CLA podrían ser principalmente sobre la leptinemia y la resistencia a la insulina y, aparte de lo comentado en la sección anterior en humanos, estos efectos se han demostrado en ratones[100,136], la especie que parece más sensible. Son efectos atribuibles al t10,c12-CLA, que quizás podrían deberse a la acción del CLA bien sobre el tejido adiposo, afectando a la producción de adipoquinas, o bien sobre el hígado vía redistribución de los depósitos de grasa en forma análoga a como ocurre en la lipodistrofia[137]. En ratones, se ha estudiado la asociación de adipoquinas, su aumento o depleción, con la resistencia a la insulina, observándose una mayor relación de la resistencia a la insulina con la disminución de adiponectina que con la leptina[138].

En adipocitos primarios de rata en cultivo se ha observado que el CLA inhibe la secreción de leptina y de adiponectina así como la captación basal de glucosa. En las condiciones estudiadas, una mayor parte de la glucosa captada se dirige a la producción de lactato[138]. Además la lipólisis y la expresión del factor de trasncripción adipogénico PPARgamma disminuyeron por efecto del CLA. Así, se hipotetiza que la inhibición de la producción de leptina y de adiponectina podrían contribuir a la resistencia a la insulina[138].

Resulta interesante que, en humanos, se haya descrito que mezclas ricas en el isómero t10,c12-CLA pueden provocar un aumento de la resistencia a la insulina en algunos pacientes con síndrome metabólico[69,71] mientras que en otras condiciones o variando las pautas dietéticas tal efecto no se haya observado. En el caso de los ratones, los efectos sobre la resistencia a la insulina se darían, preferentemente, con dietas muy bajas en grasa ya que en un estudio en ratones en los que la dieta les fue suplementada con CLA y, a la vez, con grasa, no se observaron alteraciones[139]. De este modo, hay indicios de que la composición relativa en otros ácidos grasos (además de las series n-3 y n-6 y de los globales saturados/monoinsaturados/poliinsaturados) puede ser un factor relevante.

De la revisión de los resultados publicados en los diferentes modelos y especies (incluida la humana), que implican diversas variantes tanto en la composición isomérica de la formulación como en los factores acompañantes (dieta, condiciones de administración, etc.), se puede traslucir, a nuestro entender, la probable existencia de factores nutricionales que alteran la eficacia del CLA, potenciándola o reduciéndola, que se refieren no sólo a diferencias en la biodisponibilidad (que también) sino a otros niveles, en particular: su acción sobre las células adipocitarias y musculares. El conocimiento es creciente de cómo la alimentación y diversos nutrientes concretos actúan sobre el adipocito regulando su metabolismo a diferentes niveles y resultaría de particular interés averiguar en que medida –según los datos disponibles (véase, por ejemplo, [65,140-144])– la acción metabólica y reguladora de estos nutrientes comparte o no mecanismos con los descritos para el CLA.

La insulina juega un papel clave determinante del acúmulo de grasas en el tejido adiposo, actuando a distintos niveles: activa la captación de glucosa, activa la captación de ácidos grasos, y activa la síntesis de triacilgliceroles a la vez que inhibe su movilización. Asimismo, la insulina estimula la producción de los principales factores de trascripción adipogénicos. En principio, no es del todo sorprendente que la acción del CLA (el isómero t10,c12), que actúa contrariamente a la insulina en los procesos referidos, se traduzca en mostrar signos asimilables con una situación –aparentemente transitoria– de resistencia a la insulina, y que sea observable sólo en una parte de los individuos en los cuales esta situación esté ya previamente instaurada, los obesos con síndrome metabólico y del sexo masculino.

DISCUSIÓN Y A MODO DE PERSPECTIVA SOBRE EL CLA EN EL DESARROLLO

De la revisión de los resultados publicados en los diferentes modelos y especies (incluida la humana), que implican diversas variantes tanto en la composición isomérica de la formulación como en los factores acompañantes (dieta, condiciones de administración, etc.), se puede traslucir, a nuestro entender, la probable existencia de factores nutricionales que alteran la eficacia del CLA, potenciándola o reduciéndola, que se refieren no sólo a diferencias en la biodisponibilidad (que también) sino a otros niveles, en particular: su acción sobre las células adipocitarias y musculares. El conocimiento es creciente de cómo la alimentación y diversos nutrientes concretos actúan sobre el adipocito regulando su metabolismo a diferentes niveles y resultaría de particular interés averiguar en que medida, según los datos disponibles (véase, por ejemplo, [131]) la acción metabólica y reguladora de estos nutrientes comparte o no mecanismos con los descritos para el CLA.

Está claro que el CLA afecta al balance de la distribución de nutrientes entre tejido adiposo y músculo en di-

versos modelos experimentales. Sin embargo, no está claro a qué se debe tal efecto ni qué mecanismos permiten interpretar correctamente la diversidad de procesos que resultan afectados. De un modo general, debe notarse la importancia que puede tener la alteración de la partición de nutrientes en el desarrollo de la obesidad[145]: la canalización del exceso de ácidos grasos (AGs) hacia tejidos consumidores de energía (particularmente el músculo esquelético o el tejido adiposo marrón) puede ser clave para mantener el control.

Los **mecanismos básicos** a través de los cuales actúa el CLA durante el desarrollo deben asimilarse a los descritos (véase fig. 1) en base a los diferentes sistemas experimentales y en organismos adultos. La inhibición de procesos como la proliferación y la diferenciación de los preadipocitos o adipogénesis, pueden ser, de hecho, más importante en las primeras etapas del desarrollo; pero también el aumento de la actividad lipolítica y de oxidación de los ácidos grasos puede contribuir, junto con los procesos apoptóticos y los procesos determinantes de la ingesta alimentaria y el gasto energético o termogénesis. En realidad poco o nada se sabe de los periodos críticos o ventanas de potencial hipersensibilidad al CLA que pueden darse en distintos momentos del desarrollo. De un modo general parece que algunos de estos efectos (adipogénesis y sobre el metabolismo lipídico e intermediario energético) serían atribuibles principalmente al isómero t10-c12-CLA mientras que el c9-11t-CLA podría tener efectos contrapuestos, y quizás actuando principalmente sobre la proliferación celular y la apoptosis. En todo caso, no es factible interpretar mecanísticamente el efecto combinado de ambos isómeros, más allá de lo ya destacado a grandes rasgos y el hecho de que las familias de factores nucleares de transcripción reguladoras de la diferenciación y del metabolismo adipocitario, particularmente los PPARs, son dianas de los CLA. Por otro lado, deben notarse ciertas diferencias interespecíficas a la hora de pensar en extrapolar datos experimentales de diversos sistemas a la situación en la especie humana. Por ejemplo, en relación con la inhibición de la lipogénesis en el tejido adiposo blanco (uno de los mecanismos que explicarían el efecto del CLA reductor de la grasa corporal), la lipogénesis en este tejido es muy baja en humanos; en relación a otro mecanismo sugerido, el incremento de la oxidación de los ácidos grasos en el hígado asociado a la proliferación de los peroxisomas, los humanos parecen relativamente insensibles a este efecto (referencias en [146]).

La **insulina** juega un papel clave determinante del acúmulo de grasas en el tejido adiposo, actuando a distintos niveles: activa la captación de glucosa, activa la captación de ácidos grasos y activa la síntesis de triacilgliceroles a la vez que inhibe su movilización. Asimismo, la insulina estimula la producción de los principales factores de transcripción adipogénicos. En principio, no resulta del todo sorprendente que la acción del CLA (el isómero t10,c12), que actúa contrariamente a la insulina en los procesos referidos, se traduzca en mostrar signos asimilables con una situación transitoría de resistencia a la insulina, y que sea observable sólo en una parte de los individuos en los cuales esta situación esté ya previamente instaurada, los obesos con síndrome metabólico y del sexo masculino.

Los efectos sobre el sistema insulínico pueden variar con la edad, y además son ya diversas las evidencias experimentales que están de acuerdo en un posible mayor papel del CLA mejorando la regulación metabólica durante el desarrollo, en comparación con la acción conocida en la edad adulta. Puede pensarse que el CLA resultará más efectivo a las dosis recomendadas en unas condiciones previas del organismo de no deterioro del sistema insulínico, un deterioro que se produce con la edad, y así las condiciones serían más favorables en el segmento de población joven. Pero hacen falta más estudios para confirmar esta hipótesis esperanzadora. Por ejemplo, en ratas Zucker fa/fa obesas y resistentes a la insulina, de 6 semanas de edad, se ha descrito que la suplementación con CLA (1,5% de mezcla de CLA en la dieta) durante 8 semanas preserva la función pancreática y reduce la espuesta inflamatoria mejorando la utilización periférica de glucosa[147]. También se ha hipotetizado que la edad tiene una importante influencia en la respuesta de hamsters al t10, c12-CLA ya que, aunque este isómero del CLA añadido a una dieta aterogénica reduce la acumulación de grasa tanto en hamsters jóvenes como en adultos, la reducción por el CLA de los niveles de colesterol y triglicéridos sólo se observó en jóvenes y, además, el hígado se mostró como una diana para el CLA en jóvenes pero no en hamsters adultos[146].

Cabe abundar aquí en la información relativa al uso de CLA en humanos, en el segmento de población infantil y adultos jóvenes, aunque sea escasa: el estudio en 44 mujeres jóvenes con 3,6 g/d de CLA[83], en el que el CLA redujo las concentraciones circulantes de glucosa e insulina; el estudio con 16 individuos jóvenes, sedentarios, con 4 g/día de CLA, sugiriendo que puede mejorar la sensibilidad a la insulina[43]; el estudio en niños y adolescentes obesos[84], mostrando que la ingesta diaria de 3 g de CLA aumenta la sensibilidad a la insulina; y, por último, el estudio prospectivo, observacional y comparativo con la situación básica, en el que el CLA habría contribuido al efecto reductor del índice de masa corporal, y en menor grado a la grasa visceral, no habiéndose detectado ningún efecto clínico o bioquímico colateral[85].

Los estudios realizados en humanos adultos permiten concluir que el CLA, la combinación concreta aproximadamente equimolecular de los dos isómeros t10-c12-CLA y c9-11t-CLA que ha sido más ampliamente estudiada, poduce un efecto modesto de reducción de la masa grasa que depende de la dosis y de la duración del tratamiento. Este

efecto, que se podria cifrar en una reducción de alrededor de 50-90 g de grasa por semana bajo una dosis de alrededor de 3-4 g/día, no se ha observado asociado a efectos adversos consistentes. Los estudios realizados en animales experimentales y sistemas *in vitro*, y algún estudio aislado y limitado en humanos, ofrecen explicaciones biológicamente plausibles para los efectos observados. Sin embargo, la elevada variabilidad en la respuesta al CLA de los diferentes individuos hallada en los estudios en humanos sugiere la existencia de posibles factores que modifican la respuesta al CLA, entre los que podemos entresacar: edad, sexo, dieta, condición metabólica y, quizás también, otros factores, que merecen una posterior elucidación.

Interesante resulta también que el único estudio de intervención en niños y adolescentes obesos (3 g/día de CLA durante 16 semanas) ha arrojado resultados prometedores al mostrar un efecto reductor de la resistencia a la insulina. Es posible que la edad pueda afectar la relativa importancia de los diferentes depósitos grasos como dianas de la acción del CLA, pero esta hipótesis, en ausencia de estudios que la confirmen, es meramente especulativa. En todo caso, podría aceptarse que las diferencias encontradas entre los estudios en humanos y los obtenidos en ciertos animales experimentales (en cuanto a la efectividad del CLA) pueden deberse, al menos en parte, a que los estudios en humanos se han realizado en adultos frente a la utilización de animales en los que los grupos estudiados estaban generalmente en un periodo más activo de crecimiento o desarrollo. El CLA tendría un efecto particular de evitar el acúmulo de un exceso de grasa más que de favorecer la reducción de excesos de grasa ya acumulados, como lo sugieren los estudios en animales experimentales y un estudio en humanos[99].

Particularmente interesantes parecen los resultados sobre la potencial efectividad del CLA en ratas durante el desarrollo, en que se ha observado que la suplementación con CLA (0,5% en la dieta) durante el periodo prenatal y durante el postnatal altera el desarrollo del tejido adiposo, la ganancia de peso corporal y la composición corporal (véase, por ejemplo, [99]). En el estudio referido, el principal efecto observado en las madres fue el mayor tamaño de los músculos gastrocnemius y soleus, y una mayor longitud de la cola (indicadora también de un efecto de crecimiento muscular).

En otro orden de cosas, en relación con las crías en desarrollo, el anterior estudio (administrando CLA desde el destete a los 21 días hasta las 11 semanas de edad) también mostró que el CLA administrado reducía el tamaño de los depósitos adiposos en las hembras pero no en los machos[99]. Y hay algunos otros estudios en animales que también sugieren que el efecto del CLA de reducir la ganancia de masa grasa durante el crecimiento es más manifiesto en las hembras. Un anális detallado de los estudios en humanos en los que la población estudiada era la femenina o en los que se combinaban ambos sexos y con mayoría de mujeres, quizás podría revelar o plantear una hipótesis más documentada en relación a que el CLA pueda tener efectos más beneficiosos en este grupo.

Se ha considerado paradójico que las pérdidas relativas de grasa asociadas a ingesta continuada de CLA no fueran acompañadas de mejoras en el perfil lipídico, inflamatorio o del sistema insulínico, o al menos que no fuera así en la mayoría de los casos o que incluso algunas mejoras observadas fueran más patentes. Es posible que la respuesta de los diferentes depósitos de grasa al CLA pueda variar según las condiciones: En ratones macho AKR/J suplementados con 1% de CLA, se ha demostrado que la reducción era mayor en los depósitos inguinal, epididimal y retroperitoneal mientras que el tamaño del tejido adiposo mesentérico no resultaba afectado[13,21]. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la región peritoneal era la más sensible y que los depósitos mesentérico y epididimal eran relativamente los más resistentes al CLA[46]. Independientemente de que estos resultados puedan parecen contradictorios, resultan particularmente interesantes teniendo en cuenta los estudios en humanos que también muestran una acción del CLA reductora del acúmulo de grasa que sería selectiva para ciertos depósitos grasos (véase [46,80]). La explicación a la aparente paradoja es plausible: en humanos, la reducción de grasa afecta selectivamente a determinados depósitos, en particular los de las piernas, y a mujeres[46]. Dado que estos depósitos no son considerados como los metabolicamente más activos, no son, consecuentemente, los que pueden interferir –para bien o para mal– la función insulínica y procesos relacionados. Cabe pensar que ahí puede estar la explicación y, además, esta situación puede ser diferente en las edades más tempranas. Profundizar en el estudio de estos aspectos en personas jóvenes, y también en animales experimentales, resulta así altamente sugerente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lin H, Boylston TD, Chang MJ, Luedecke LO, Shultz TD. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. J Dairy Sci 1995; 78: 2358-65.
2. Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1132S-1136S.
3. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. Prog Lipid Res 2001; 40: 283-98.
4. Park HS, Cho HY, Ha YL, Park JH. Dietary conjugated linoleic acid increases the mRNA ratio of Bax/Bcl-2 in the colonic mucosa of rats. J Nutr Biochem 2004; 15: 229-35.
5. Park Y, Albright KJ, Pariza MW. Effects of conjugated linoleic acid on long term feeding in Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 2005; 43: 1273-9.
6. Kramer JK, Cruz-Hernández C, Deng Z, Zhou J, Jahreis G, Dugan ME. Analysis of conjugated linoleic acid and trans

18:1 isomers in synthetic and animal products. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1137S-1145S.
7. Angel A. Preface. The role of conjugated linoleic acid in human health. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1131S.
8. McLeod RS, LeBlanc AM, Langille MA, Mitchell PL, Currie DL. Conjugated linoleic acids, atherosclerosis, and hepatic very-low-density lipoprotein metabolism. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1169S-1174S.
9. Gaullier JM, Berven G, Blankson H, Gudmundsen O. Clinical trial results support a preference for using CLA preparations enriched with two isomers rather than four isomers in human studies. Lipids 2002; 37: 1019-25.
10. Pariza MW, Ashoor SH, Chu FS, Lund DB. Effects of temperature and time on mutagen formation in pan-fried hamburger. Cancer Lett 1979; 7: 63-9.
11. Field CJ, Schley PD. Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n-3 fatty acids. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1190S-1198S.
12. Albers R, van der Wielen RP, Brink EJ, Hendriks HF, Dorovska-Taran VN, Mohede IC. Effects of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid (CLA) isomers on immune function in healthy men. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 595-603.
13. DeLany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. Am J Physiol 1999; 276: R1172-9.
14. Ostrowska E, Suster D, Muralitharan M, et al. Conjugated linoleic acid decreases fat accretion in pigs: evaluation by dual-energy X-ray absorptiometry. Br J Nutr 2003; 89: 219-29.
15. Akahoshi A, Goto Y, Murao K, et al. Conjugated linoleic acid reduces body fats and cytokine levels of mice. Biosci Biotechnol Biochem 2002; 66: 916-20.
16. Corino C, Mourot J, Magni S, Pastorelli G, Rosi F. Influence of dietary conjugated linoleic acid on growth, meat quality, lipogenesis, plasma leptin and physiological variables of lipid metabolism in rabbits. J Anim Sci 2002; 80: 1020-8.
17. Takahashi Y, Kushiro M, Shinohara K, Ide T. Dietary conjugated linoleic acid reduces body fat mass and affects gene expression of proteins regulating energy metabolism in mice. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2002; 133: 395-404.
18. Rahman SM, Wang Y, Yotsumoto H, et al. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and beta-oxidation of fatty acid in OLETF rats. Nutrition 2001; 17: 385-90.
19. Gavino VC, Gavino G, Leblanc MJ, Tuchweber B. An isomeric mixture of conjugated linoleic acids but not pure cis-9, trans-11-octadecadienoic acid affects body weight gain and plasma lipids in hamsters. J Nutr 2000; 130: 27-9.
20. Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. Lipids 1999; 34: 235-41.
21. West DB, Delany JP, Camet PM, Blohm F, Truett AA, Scimeca J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. Am J Physiol 1998; 275: R667-72.
22. Szymczyk B, Pisulewski PM, Szczurek W, Hanczakowski P. Effects of conjugated linoleic acid on growth performance, feed conversion efficiency, and subsequent carcass quality in broiler chickens. Br J Nutr 2001; 85: 465-73.
23. Azain MJ, Hausman DB, Sisk MB, Flatt WP, Jewell DE. Dietary conjugated linoleic acid reduces rat adipose tissue cell size rather than cell number. J Nutr 2000; 130: 1548-54.
24. Akahoshi A, Koba K, Ichinose F, et al. Dietary protein modulates the effect of CLA on lipid metabolism in rats. Lipids 2004; 39: 25-30.
25. Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1203-11.
26. Tarnopolski M, Zimmer A, Paikin J, et al. Creatine Monohydrate and Conjugated Linoleic Acid Improve Strength and Body Composition Following Resistance Exercise in Older Adults. PLoS ONE | www.plosone.org 2007; 2: e991.
27. Steck SE, Chalecki AM, Miller P, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increases lean body mass in obese humans. J Nutr 2007; 137: 1188-93.
28. Thrush AB, Chabowski A, Heigenhauser GJ, McBride BW, Or-Rashid M, Dyck DJ. Conjugated linoleic acid increases skeletal muscle ceramide content and decreases insulin sensitivity in overweight, non-diabetic humans. Appl Physiol Nutr Metab 2007; 32: 372-82.
29. Syvertsen C, Halse J, Hoivik HO, et al. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. Int J Obes (Lond) 2007; 31: 1148-54.
30. Lambert EV, Goedecke JH, Bluett K, et al. Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. Br J Nutr 2007; 97: 1001-11.
31. Iwata T, Kamegai T, Yamauchi-Sato Y, et al. Safety of dietary conjugated linoleic acid (CLA) in a 12-weeks trial in healthy overweight Japanese male volunteers. J Oleo Sci 2007; 56: 517-25.
32. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. J Nutr 2000; 130: 2943-8.
33. Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans--metabolic effects. Lipids 2001; 36: 773-81.
34. Riserus U, Berglund L, Vessby B. Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1129-35.
35. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. Br J Nutr 2002; 88: 243-51.
36. Belury MA, Mahon A, Banni S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. J Nutr 2003; 133: 257S-260S.
37. Kamphuis MM, Lejeune MP, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 840-7.

38. Kamphuis MM, Lejeune MP, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. Effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on appetite and food intake in overweight subjects. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 1268-74.
39. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1118-25.
40. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. J Nutr 2005; 135: 778-84.
41. Whigham LD, O'Shea M, Mohede IC, Walaski HP, Atkinson RL. Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. Food Chem Toxicol 2004; 42: 1701-9.
42. Nugent AP, Roche HM, Noone EJ, Long A, Kelleher DK, Gibney MJ. The effects of conjugated linoleic acid supplementation on immune function in healthy volunteers. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 742-50.
43. Eyjolfson V, Spriet LL, Dyck DJ. Conjugated linoleic acid improves insulin sensitivity in young, sedentary humans. Med Sci Sports Exerc 2004; 36: 814-20.
44. Song HJ, Grant I, Rotondo D, et al. Effect of CLA supplementation on immune function in young healthy volunteers. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 508-17.
45. Doyle L, Jewell C, Mullen A, Nugent AP, Roche HM, Cashman KD. Effect of dietary supplementation with conjugated linoleic acid on markers of calcium and bone metabolism in healthy adult men. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 432-40.
46. Gaullier JM, Halse J, Hoivik HO, et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. Br J Nutr 2007; 97: 550-60.
47. Tricon S, Burdge GC, Kew S, et al. Effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on immune cell function in healthy humans. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1626-33.
48. Tricon S, Burdge GC, Kew S, et al. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. Am J Clin Nutr 2004; 80: 614-20.
49. Burdge GC, Lupoli B, Russell JJ, et al. Incorporation of cis-9,trans-11 or trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid into plasma and cellular lipids in healthy men. J Lipid Res 2004; 45: 736-41.
50. Burdge GC, Tricon S, Morgan R, et al. Incorporation of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid and vaccenic acid (trans-11 18: 1) into plasma and leucocyte lipids in healthy men consuming dairy products naturally enriched in these fatty acids. Br J Nutr 2005; 94: 237-43.
51. Naumann E, Carpentier YA, Saebo A, et al. Cis-9, trans- 11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid (CLA) do not affect the plasma lipoprotein profile in moderately overweight subjects with LDL phenotype B. Atherosclerosis 2006; 188: 167-74.
52. Kreider RB, Ferreira MP, Greenwood M, Wilson M, Almada AL. Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength, and selected hematological markers. J Strength Cond Res 2002; 16: 325-34.
53. Medina EA, Horn WF, Keim NL, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on circulating leptin concentrations and appetite. Lipids 2000; 35: 783-8.
54. Benito P, Nelson GJ, Kelley DS, Bartolini G, Schmidt PC, Simon V. The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. Lipids 2001; 36: 229-36.
55. Benito P, Nelson GJ, Kelley DS, Bartolini G, Schmidt PC, Simon V. The effect of conjugated linoleic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. Lipids 2001; 36: 221-7.
56. Zambell KL, Keim NL, Van Loan MD, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. Lipids 2000; 35: 777-82.
57. Kelley DS, Taylor PC, Rudolph IL, et al. Dietary conjugated linoleic acid did not alter immune status in young healthy women. Lipids 2000; 35: 1065-71.
58. Kelley DS, Simon VA, Taylor PC, et al. Dietary supplementation with conjugated linoleic acid increased its concentration in human peripheral blood mononuclear cells, but did not alter their function. Lipids 2001; 36: 669-74.
59. Zambell KL, Horn WF, Keim NL. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on fatty acid and glycerol kinetics. Lipids 2001; 36: 767-72.
60. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. J Nutr Biochem 2001; 12: 585-594.
61. Petridou A, Mougios V, Sagredos A. Supplementation with CLA: isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. Lipids 2003; 38: 805-11.
62. Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat in healthy exercising humans. J Int Med Res 2001; 29: 392-6.
63. Brown JM, Boysen MS, Jensen SS, et al. Isomer-specific regulation of metabolism and PPARgamma signaling by CLA in human preadipocytes. J Lipid Res 2003; 44: 1287-300.
64. Kelley DS, Bartolini GL, Warren JM, Simon VA, Mackey BE, Erickson KL. Contrasting effects of t10,c12- and c9,t11-conjugated linoleic acid isomers on the fatty acid profiles of mouse liver lipids. Lipids 2004; 39: 135-41.
65. Rodríguez E, Ribot J, Palou A. Trans-10, cis-12, but not cis-9, trans-11 CLA isomer, inhibits brown adipocyte thermogenic capacity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 282: R1789-97.
66. Smedman A, Vessby B, Basu S. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid on lipid peroxidation in humans: regulation by alpha-tocopherol and cyclo-oxygenase-2 inhibitor. Clin Sci (Lond) 2004; 106: 67-73.
67. Chardigny J, Malpuech-Brugere C. Acides gras trans et conjugués: origine et effets nutritionnels trans and conjugated fatty acids: origins and nutritional effects. Nutrition clinique et métabolisme 2007; 21: 46-51.
68. Riserus U. Trans fatty acids and insulin resistance. Atheroscler Suppl 2006; 7: 37-9.
69. Riserus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2002; 25: 1516-21.
70. Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive pro-

tein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. Circulation 2002; 106: 1925-9.

71. Riserus U, Vessby B, Arner P, Zethelius B. Supplementation with trans10cis12-conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinaemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity. Diabetologia 2004; 47: 1016-9.
72. Riserus U, Vessby B, Arnlov J, Basu S. Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. Am J Clin Nutr 2004; 80: 279-83.
73. Bauchart D, Roy A, Lorenz S, et al. Butters varying in trans 18:1 and cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid modify plasma lipoproteins in the hypercholesterolemic rabbit. Lipids 2007; 42: 123-33.
74. Tricon S, Yaqoob P. Conjugated linoleic acid and human health: a critical evaluation of the evidence. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9: 105-10.
75. Riserus U, Smedman A, Basu S, Vessby B. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: the Swedish experience. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1146S-1148S.
76. Taylor JS, Williams SR, Rhys R, James P, Frenneaux MP. Conjugated linoleic acid impairs endothelial function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 307-12.
77. Masters N, McGuire MA, Beerman KA, Dasgupta N, McGuire MK. Maternal supplementation with CLA decreases milk fat in humans. Lipids 2002; 37: 133-8.
78. Hayashi AA, de Medeiros SR, Hojaij Carvalho M, Duarte Lanna DP. Conjugated linoleic acid (CLA) effects on pups growth, milk composition and lipogenic enzymes in lactating rats. J Dairy Res 2007: 1-7.
79. Central Lechera Asturiana. Estudio POST-LAUNCH MONITORING (PLM) de Naturlínea con Tonalin. ANS Nutrición y Salud. Central Lechera Asturiana 2006: 3-32.
80. Watras AC, Buchholz AC, Close RN, Zhang Z, Schoeller DA. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. Int J Obes (Lond) 2007; 31: 481-7.
81. Nazare JA, de la Perriere AB, Bonnet F, et al. Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yoghurts: effects on energy metabolism and adipose tissue gene expression in healthy subjects. Br J Nutr 2007; 97: 273-80.
82. Anadón A, Palou A, Pariza M, et al. Post-launch monitoring (PLM) de productos Naturlínea con tonalin. Revista Española de Nutrición Comunitaria. Spanish Journal of Community Nutrition 2006; 12: 38-52.
83. Colakoglu S, Colakoglu M, Taneli F, Cetinoz F, Turkmen M. Cumulative effects of conjugated linoleic acid and exercise on endurance development, body composition, serum leptin and insulin levels. J Sports Med Phys Fitness 2006; 46: 570-7.
84. Bonet B, Quintanar A, Viana M. Efectos de la suplementación con ácido linoleico conjugado sobre parámetros relacionados con el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos. Bol. Pediatr 2007; 47 (Supl. 1): 18-22.
85. Moya M, Juste M, Cortés E, Carratala F. Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y adolescente obesos. (Unpublished) 2007.
86. Kim JY, Chung BH. Effects of combination dietary conjugated linoleic acid with vitamin A (retinol) and selenium on the response of the immunoglobulin production in mice. J Vet Sci 2003; 4: 103-8.
87. Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, et al. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. Diabetes 2001; 50: 1149-57.
88. Terpstra AH, Beynen AC, Everts H, Kocsis S, Katan MB, Zock PL. The decrease in body fat in mice fed conjugated linoleic acid is due to increases in energy expenditure and energy loss in the excreta. J Nutr 2002; 132: 940-5.
89. Ostrowska E, Muralitharan M, Cross RF, Bauman DE, Dunshea FR. Dietary conjugated linoleic acids increase lean tissue and decrease fat deposition in growing pigs. J Nutr 1999; 129: 2037-42.
90. Sisk MB, Hausman DB, Martin RJ, Azain MJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces adiposity in lean but not obese Zucker rats. J Nutr 2001; 131: 1668-74.
91. Yamasaki M, Ikeda A, Oji M, et al. Modulation of body fat and serum leptin levels by dietary conjugated linoleic acid in Sprague-Dawley rats fed various fat-level diets. Nutrition 2003; 19: 30-5.
92. Park Y, Albright KJ, Liu W, Storkson JM, Cook ME, Pariza MW. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. Lipids 1997; 32: 853-8.
93. Di Felice V, Macaluso F, Montalbano A, et al. Effects of conjugated linoleic acid and endurance training on peripheral blood and bone marrow of trained mice. J Strength Cond Res 2007; 21: 193-8.
94. Wang YW, Jones PJ. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 941-55.
95. Wang Y, Jones PJ. Dietary conjugated linoleic acid and body composition. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1153S-1158S.
96. West DB, Blohm FY, Truett AA, DeLany JP. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. J Nutr 2000; 130: 2471-7.
97. Bretillon L, Chardigny JM, Gregoire S, Berdeaux O, Sebedio JL. Effects of conjugated linoleic acid isomers on the hepatic microsomal desaturation activities in vitro. Lipids 1999; 34: 965-9.
98. Choi Y, Kim YC, Han YB, Park Y, Pariza MW, Ntambi JM. The trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. J Nutr 2000; 130: 1920-4.
99. Poulos SP, Sisk M, Hausman DB, Azain MJ, Hausman GJ. Pre- and postnatal dietary conjugated linoleic acid alters adipose development, body weight gain and body composition in Sprague-Dawley rats. J Nutr 2001; 131: 2722-31.
100. Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K, et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. Diabetes 2000; 49: 1534-42.
101. Purushotham A, Shrode GE, Wendel AA, Liu LF, Belury MA. Conjugated linoleic acid does not reduce body fat but decreases hepatic steatosis in adult Wistar rats. J Nutr Biochem 2007; 18 (10): 676-84.
102. Choi Y, Kim YC, Han YB, Park Y, Pariza MW, Ntambi JM. The trastearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1

adipocytesns-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. J Nutr 2000; 130: 1920-4.

103. Loor JJ, Herbein JH. Exogenous conjugated linoleic acid isomers reduce bovine milk fat concentration and yield by inhibiting de novo fatty acid synthesis. J Nutr 1998; 128: 2411-9.

104. Baumgard LH, Matitashvili E, Corl BA, Dwyer DA, Bauman DE. trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid decreases lipogenic rates and expression of genes involved in milk lipid synthesis in dairy cows. J Dairy Sci 2002; 85: 2155-63.

105. Baumgard LH, Corl BA, Dwyer DA, Saebo A, Bauman DE. Identification of the conjugated linoleic acid isomer that inhibits milk fat synthesis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 278: R179-84.

106. Hsu JM, Ding ST. Effect of polyunsaturated fatty acids on the expression of transcription factor adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1 and of lipogenic and fatty acid oxidation enzymes in porcine differentiating adipocytes. Br J Nutr 2003; 90: 507-13.

107. Sergiel JP, Chardigny JM, Sebedio JL, et al. Beta-oxidation of conjugated linoleic acid isomers and linoleic acid in rats. Lipids 2001; 36: 1327-9.

108. Sakono M, Miyanaga F, Kawahara S, et al. Dietary conjugated linoleic acid reciprocally modifies ketogenesis and lipid secretion by the rat liver. Lipids 1999; 34: 997-1000.

109. Oku H, Wongtangtintharn S, Iwasaki H, Toda T. Conjugated linoleic acid (CLA) inhibits fatty acid synthetase activity in vitro. Biosci Biotechnol Biochem 2003; 67: 1584-6.

110. Brown JM, Boysen MS, Chung S, et al. Conjugated linoleic acid induces human adipocyte delipidation: autocrine/paracrine regulation of MEK/ERK signaling by adipocytokines. J Biol Chem 2004; 279: 26735-47.

111. Fischer-Posovszky P, Kukulus V, Zulet MA, Debatin KM, Wabitsch M. Conjugated linoleic acids promote human fat cell apoptosis. Horm Metab Res 2007; 39: 186-91.

112. Ecker J, Langmann T, Moehle C, Schmitz G. Isomer specific effects of Conjugated Linoleic Acid on macrophage ABCG1 transcription by a SREBP-1c dependent mechanism. Biochem Biophys Res Commun 2007; 352: 805-11.

113. O'Hagan S, Menzel A. A subchronic 90-day oral rat toxicity study and in vitro genotoxicity studies with a conjugated linoleic acid product. Food Chem Toxicol 2003; 41: 1749-60.

114. Gruffat D, De La Torre A, Chardigny JM, et al. In vitro comparison of hepatic metabolism of 9cis-11 trans and 10trans-12cis isomers of CLA in the rat. Lipids 2003; 38: 157-63.

115. Emken EA, Adlof RO, Duval S, Nelson G, Benito P. Effect of dietary conjugated linoleic acid (CLA) on metabolism of isotope-labeled oleic, linoleic, and CLA isomers in women. Lipids 2002; 37: 741-50.

116. Thijssen MA, Malpuech-Brugere C, Gregoire S, Chardigny JM, Sebedio JL, Mensink RP. Effects of specific CLA isomers on plasma fatty acid profile and expression of desaturases in humans. Lipids 2005; 40: 137-45.

117. Ringseis R, Muller A, Dusterloh K, Schleser S, Eder K, Steinhart H. Formation of conjugated linoleic acid metabolites in human vascular endothelial cells. Biochim Biophys Acta 2006; 1761: 377-83.

118. Ohnuki K, Haramizu S, Oki K, Ishihara K, Fushiki T. A single oral administration of conjugated linoleic acid enhanced energy metabolism in mice. Lipids 2001; 36: 583-7.

119. Ohnuki K, Haramizu S, Ishihara K, Fushiki T. Increased energy metabolism and suppressed body fat accumulation in mice by a low concentration of conjugated linoleic acid. Biosci Biotechnol Biochem 2001; 65: 2200-4.

120. Ribot J, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Effects of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on the expression of uncoupling proteins in hamsters fed an atherogenic diet. Br J Nutr 2007; 97: 1074-82.

121 Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Reinwald S, Seifert MF. A test of Ockham's razor: implications of conjugated linoleic acid in bone biology. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1175S-1185S.

122. Platt I, Rao LG, El-Sohemy A. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid on mineralized bone nodule formation from human osteoblast-like cells. Exp Biol Med (Maywood) 2007; 232: 246-52.

123. Banu J, Bhattacharya A, Rahman M, O'Shea M, Fernandes G. Effects of conjugated linoleic acid and exercise on bone mass in young male Balb/C mice. Lipids Health Dis 2006; 5: 7.

124. Jewell C, Cashman KD. The effect of conjugated linoleic acid and medium-chain fatty acids on transepithelial calcium transport in human intestinal-like Caco-2 cells. Br J Nutr 2003; 89: 639-47.

125. Turpeinen AM, von Willebrand E, Salminen I, Linden J, Basu S, Rai D. Effects of cis-9,trans-11 CLA in rats at intake levels reported for breast-fed infants. Lipids 2006; 41: 669-77.

126. Liu LF, Purushotham A, Wendel AA, Belury MA. Combined Effects of Rosiglitazone and Conjugated Linoleic Acid on Adiposity, Insulin Sensitivity and Hepatic Steatosis in High Fat Fed Mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007; 292 (6): G1671-82.

127. Proctor SD, Kelly SE, Stanhope KL, Havel PJ, Russell JC. Synergistic effects of conjugated linoleic acid and chromium picolinate improve vascular function and renal pathophysiology in the insulin-resistant JCR:LA-cp rat. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 87-95.

128. Sanchis D, Balada F, Pico C, et al. Rats receiving the slimming agent oleoyl-estrone in liposomes (Merlin-2) decrease food intake but maintain thermogenesis. Arch Physiol Biochem 1997; 105: 663-72.

129. Romero MM, Esteve M, Fernández-López JA, Alemany M. The conjugated linoleic acid ester of estrone induces the mobilisation of fat in male Wistar rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2007; 375 (4): 283-90.

130. Katzman MA, Jacobs L, Marcus M, Vermani M, Logan AC. Weight gain and psychiatric treatment: Is there a role for green tea and conjugated linoleic acid? Lipids Health Dis 2007; 6: 14.

131. Palou A, Pico C, Bonet ML. Food safety and functional foods in the European Union: obesity as a paradigmatic example for novel food development. Nutr Rev 2004; 62: S169-81.

132. Eder K, Schleser S, Becker K, Korting R. Conjugated linoleic acids lower the release of eicosanoids and nitric oxide from human aortic endothelial cells. J Nutr 2003; 133: 4083-9.

133. Torres-Duarte AP, Vanderhoek JY. Conjugated linoleic acid exhibits stimulatory and inhibitory effects on prostanoid production in human endothelial cells and platelets. Biochim Biophys Acta 2003; 1640: 69-76.

134. Nagao K, Inoue N, Wang Y, et al. The 10trans,12cis isomer of conjugated linoleic acid suppresses the development of hypertension in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. Biochemical and Biophysical Research Communications 2003; 306: 134-8.

135. Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. Biochem Biophys Res Commun 1998; 244: 678-82.

136. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. J Lipid Res 2003; 44: 2234-41.

137. Purushotham A, Wendel AA, Liu LF, Belury MA. Maintenance of adiponectin attenuates insulin resistance induced by dietary conjugated linoleic acid in mice. J Lipid Res 2007; 48: 444-52.

138. Pérez-Matute P, Marti A, Martínez JA, et al. Conjugated linoleic acid inhibits glucose metabolism, leptin and adiponectin secretion in primary cultured rat adipocytes. Mol Cell Endocrinol 2007; 268: 50-8.

139. Tsuboyama-Kasaoka N, Miyazaki H, Kasaoka S, Ezaki O. Increasing the amount of fat in a conjugated linoleic acid-supplemented diet reduces lipodystrophy in mice. J Nutr 2003; 133: 1793-9.

140. Portillo MP, Serra F, Simon E, del Barrio AS, Palou A. Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1 and lower white fat in rats. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 974-9.

141. Bonet ML, Oliver J, Pico C, et al. Opposite effects of feeding a vitamin A-deficient diet and retinoic acid treatment on brown adipose tissue uncoupling protein 1 (UCP1), UCP2 and leptin expression. J Endocrinol 2000; 166: 511-7.

142. Rodríguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. Am J Clin Nutr 2002; 75: 213-20.

143. Rodríguez VM, Pico C, Portillo MP, Teresa Macarulla M, Palou A. Dietary fat source regulates ob gene expression in white adipose tissue of rats under hyperphagic feeding. Br J Nutr 2002; 87: 427-34.

144. Felipe F, Bonet ML, Ribot J, Palou A. Up-regulation of muscle uncoupling protein 3 gene expression in mice following high fat diet, dietary vitamin A supplementation and acute retinoic acid-treatment. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27: 60-9.

145. Navarro V, Fernández-Quintela A, Churruca I, Portillo MP. The body fat-lowering effect of conjugated linoleic acid: a comparison between animal and human studies. J Physiol Biochem 2006; 62: 137-47.

146. Navarro V, Miranda J, Churruca I, Fernández-Quintela A, Rodríguez VM, Portillo MP. Effects of trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on body fat and serum lipids in young and adult hamsters. J Physiol Biochem 2006; 62: 81-7.

147. Noto A, Zahradka P, Ryz NR, Yurkova N, Xie X, Taylor CG. Dietary conjugated linoleic acid preserves pancreatic function and reduces inflammatory markers in obese, insulin-resistant rats. Metabolism 2007; 56: 142-51.

Aspectos de seguridad del ácido linoleico conjugado, con especial relevancia en la infancia

A. Anadón Navarro

Catedrático de Toxicología y Director del Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. Madrid

RESUMEN

En este trabajo se describen estudios preclínicos y clínicos del ácido linoleico conjugado (CLA). En 2 ensayos de mutagénesis el CLA demuestra efectos negativos. En un estudio de toxicidad subcrónica en ratas alimentadas con CLA (1, 5 ó 15%) se identificó un NOAEL de 2.433 y 2.728 mg/kg pc/día para machos y hembras. Dos estudios de toxicidad crónica en ratas alimentadas con CLA (1 y 1,5%) no presentaron signos de toxicidad. Un estudio de teratogénesis y toxicidad post-natal en ratas alimentadas con CLA (0,25 ó 0,5%) no evidenció efectos adversos. Estudio clínico con CLA a dosis de 3,4 g/día durante 2 años en sujetos adultos fue seguro y bien tolerado. Otros estudios en que se administró CLA a dosis de 6 g/día durante 12 meses y 3 g/día durante 12 semanas demostraron ser bien tolerados. Un meta-análisis efectuado concluyó que el CLA a dosis de 3,2 g/día produce una modesta pérdida de la masa de grasa corporal (MGC). Estudios clínicos en niños y adolescentes obesos a los que se administró CLA a una dosis de 3 g/día durante 6 a 12 meses no produjo alteraciones en los patrones habituales de crecimiento. En otro estudio realizado en la edad pediátrica y adulta en obesos que recibieron durante 16 semanas dos envases de 100 g de yogur suplementado con CLA se observó en base a los parámetros de seguridad evaluados y la clínica de los pacientes que este compuesto era seguro. Se presenta, por último, un *Post Launch Monitoring* de productos Naturlínea conteniendo CLA como Tonalin y conclusiones sobre la seguridad del CLA.

Palabras Clave: Ácido linoleico conjugado; Genotoxicidad; Toxicidad crónica; Teratogénesis; Toxicidad postnatal; Estudios clínicos en adultos; Estudios clínicos en niños y adolescentes; Seguridad.

Correspondencia: A. Anadón Navarro. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid
Correo electrónico: anadon@vet.ucm.es
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):74-88

ABSTRACT

This paper presents pre-clinical y clinical studies of conjugated linoleic acid (CLA). Two mutagenicity studies have evidenced CLA negative effects. A subchronic study in rats fed with CLA (1, 5 or 15%) concluded a NOAEL of 2.433 and 2728 mg/kg bw/day for male and female, respectively. Two chronic toxicity studies in rats fed with CLA (1 and 1.5%) no signs of toxicity were showed. A teratogenic and post-natal toxicity study in the rat fed with CLA (0.25% or 0.5%) did not evidence adverse effects. A clinical study with CLA at dose of 3.4 g/day for 2 year in obese adult subjects was safe and tolerated. In other studies in which CLA was administed at doses of 6 g/day during 12 months and 3 g/day for 12 weeks showed to be well tolerated. A meta-analysis of human studies in which CLA was provided as a dietary supplement concluded that CLA given at a dose of 3.2 g/day produced a modest loss in body fat. Obese children and adolescent clinical studies in which CLA was administered at a dose of 3 g/day for 6 to 12 months did not produce changes in usual pattern of growth. Other study performed with obese adolescents during 16 weeks receiving a daily amount of 200 g of yogurt supplemented with CLA was safe. Finally a "Post Launch Monitoring" of Naturlinea products containing CLA as Tonalin and general conclusions on safety of CLA were presented.

Key Words: Conjugated linoleic acid; Genotoxicity; Chronic toxicity, Teratogenicity; Post-natal toxicity; Adult clinical studies; Children and adolescent clinical studies; Safety.

INTRODUCCIÓN

El ácido linoleico conjugado (CLA o *conjugated linoleic acid*) es un ácido graso que se encuentra de forma natural,

TABLA 1. Resultados de los ensayos de genotoxicidad con CLA

End-point	Objeto del ensayo	Concentración/dosis	Resultado
Ensayo de mutación bacteriana	*Salmonella typhimurium* cepas TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102, ± S9	1,6-5.000 µg/placa	Negativo
Ensayo de aberración cromosómica *in vitro*[a]	Linfocitos sangre periférica, ± S9	128, 160 y 200 µg/ml	Negativo
Ensayo de aberración cromosómica *in vitro*[a]	Linfocitos sangre periférica, ± S9	192, 240 y 300 µg/ml* 153, 240 y 300 µg/ml**	Negativo

[a]*Controles positivos: 4-nitroquinolina 1-óxido y ciclofosfamida.*

como componente menor, fundamentalmente en la grasa de los alimentos procedentes de rumiantes, carne y productos lácteos. El acrónimo CLA es un término que hace referencia a una mezcla compleja de isómeros, posicionales y geométricos, de un ácido linoleico de cadena larga (ácido graso poliinsaturado) con dobles enlaces conjugados en configuración *cis* o *trans* y puede estar generalmente localizado en posiciones 8 y 10, 9 y 11, 10 y 12, ó 11 y 13. En la naturaleza, el isómero más abundante es el *c*9,*t*11, cuantitativamente importante en la grasa de la leche (*c*9,*t*11 C18:2 o ácido ruménico) mientras que el CLA en forma de complementos alimenticios se comercializa normalmente como una mezcla equivalente (50:50) de dos isómeros predominantes *c*9,*t*11 y *t*10,*c*12, en forma de ácidos grasos libres (FFA) o triglicéridos (TG). Estos isómeros, cuando se dan separadamente, tienen efectos diferentes. CLA puede producirse industrialmente por hidrogenación parcial del ácido linoleico. CLA se ha demostrado que posee muchos efectos biológicos. CLA, componente del Tonakid, se emplea en el manejo del sobrepeso y la obesidad en edad infantil (a partir de los 8 años de edad) hasta la adolescencia.

La seguridad de uso del Tonakid como complemento alimenticio, puede ser avalada por los siguientes estudios preclínicos y clínicos publicados.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Genotoxicidad

Se han llevado a cabo dos ensayos, uno de mutación bacteriana y otro de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos procedentes de sangre periférica usando triglicéridos CLA[1].

El **ensayo de mutación bacteriana** se llevó a cabo usando 5 estirpes de *Salmonella typhimurium* en los que se realizaron dos experimentos por separado usando placas en triplicado, en presencia o ausencia de activación metabólica (S9). En el primer experimento, todas las estirpes excepto la estirpe TA100, se ensayaron concentraciones de CLA en un rango entre 1,6 a 5.000 µg/placa. Para la estirpe TA100, se ensayó la dosis máxima, 3.930 µg/placa. En el segundo experimento, se incluyó una pre-incubación donde la bacteria se expuso a la sustancia a ensayo en presencia o ausencia de S9 durante un periodo de 1 hora. La preparación se ensayó a concentraciones en un rango entre 51,2 y 5.000 µg/placa para las 5 estirpes de *Salmonella typhimurium*; a niveles de dosis de 2.000 y 5.000 µg/placa apareció una precipitación. CLA no produjo un número de colonias revertidas que pudiera considerarse indicativo de mutagenicidad.

En el **ensayo de aberración cromosómica *in vitro*** se evaluó el potencial clastogénico del CLA usando cultivos de linfocitos humanos en duplicado, en presencia o ausencia de activación metabólica. En este ensayo se llevaron a cabo dos experimentos. En el primero, las células se expusieron al material a ensayo durante un periodo de 6 horas, en presencia o ausencia de S9, seguido por un periodo de recuperación de 17 horas previo al almacenamiento de las células. En el segundo experimento, el tratamiento en ausencia de S9 se continuó durante 20 horas. El tratamiento con CLA en presencia de S9 fue de 3 horas seguido de un periodo de recuperación de 17 horas.

En el primer experimento los niveles de dosis seleccionadas para el análisis de los cromosomas fueron 128, 160 y 200 µg/ml. El nivel de dosis más alto, 200 µg/ml, superaba en el medio de cultivo el límite de solubilidad. A este nivel de dosis hubo un 3-4% de reducción en el índice mitótico, en ausencia y presencia de S9, respectivamente. En el segundo experimento, se examinaron unos niveles de dosis de 198, 240 y 300 µg/ml, en ausencia de S9 y 153, 240 y 300 µg/ml en presencia de S9s. CLA indujo aberraciones cromosómicas cuando se ensayaron a concentraciones que superan su límite de solubilidad, en presencia o ausencia de S9.

Los resultados de los estudios de genotoxicidad realizados con CLA se resumen en la tabla 1.

En base a estos dos ensayos, se puede concluir que el CLA o sus triglicéridos no evidencian ningún potencial para producir mutaciones génicas o aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

Estudios de toxicidad oral

Estudios de toxicidad subcrónica

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad subcrónica (90 días de duración) en ratas de la estirpe Crl:(WI)WU BR} de ambos sexos y alimentadas con CLA (50:50 mezcla de isó-

meros)[1]. En este estudio se emplearon 5 grupos de ratas consistiendo cada grupo experimental de 20 machos y 20 hembras. Un grupo control se alimentó con una dieta AIN-93G con un contenido estándar de un 7% p/p de grasa en forma de aceite de cártamo (control), mientras que un segundo grupo control se alimentó con una dieta AIN-93G modificado, conteniendo un 15% p/p de grasa en aceite de cártamo. Los tres grupos restantes recibieron dietas de AIN-93G modificado conteniendo 15% p/p de grasa obtenida a partir de de aceite de cártamo y CLA (niveles de 1, 5 ó 15%). El estudio incluyó tres grupos de recuperación conteniendo 10 animales de cada sexo, en los dos grupos controles, y para los grupos de dosis alta. Las ratas, en estos grupos de recuperación, se mantuvieron hasta el final del periodo de tratamiento (90 días) y durante un tiempo adicional de 4 semanas.

Los animales tratados se observaron diariamente (mañana y tarde) durante cinco días de la semana y únicamente una vez al día durante el fin de semana. El peso corporal se evaluó al comienzo del tratamiento (día 0) y posteriormente una vez por semana. Los animales también se pesaron en el día de la necropsia. El consumo de alimento de cada animal se midió en periodos sucesivos de 7 días. El consumo de agua se evaluó durante un periodo de 4 días, en las semanas 1, 6 y 12 del estudio. El examen oftalmológico se efectúo antes de comenzar el ensayo en todos los animales y al final del periodo de tratamiento (día 87) en los animales de los grupos control y de dosis alta. En el día 22 (para los machos) y 24 (para las hembras) de la semana 4 y los días 51 (hembras) y 52 (machos) de la semana 8, grupos de 10 ratas por sexo del estudio principal se dejaron en ayunas durante toda la noche y a continuación se recogieron muestras de sangre para llevar a cabo los análisis hematológicos y de bioquímica clínica. También se obtuvieron muestras de sangre para el mismo fin, en la necropsia, al término de los 90 días y durante el periodo de recuperación.

En la semana 13, grupos de 10 ratas/sexo en los grupos del estudio principal y todos los animales de los grupos de recuperación se les privó de agua (durante 24 horas) y de alimento (durante las últimas 16 horas de este periodo). A las ratas, durante estas últimas 16 horas, se las mantuvo cada una en una jaula de metabolismo y se les recogió la orina. Para todas las ratas macho de los grupos de recuperación, este procedimiento se repitió en la semana 17. En el análisis de orina se midieron su volumen y densidad.

Las observaciones clínicas se llevaron a cabo en el grupo de 10 ratas/sexo del estudio principal, antes del tratamiento y semanalmente durante el periodo de tratamiento. Durante la última semana de tratamiento se hizo un ensayo de neurocomportamiento (incluyendo reflejo sensorial y motor, medidas de estiramiento y actividad motora).

Al término de los 90 días de tratamiento y del periodo de recuperación todos los animales se sacrificaron y se sometieron a necropsia y examen macroscópico de los órganos. Se pesaron los siguiente órganos: cerebro, epidídimos, corazón, riñones, hígado, ovarios, páncreas, bazo, testículos, timo, tiroides (incluyendo paratiroides) y útero. Se calculó la relación peso del órgano/peso corporal. En la necropsia, en los animales de todos los grupos (principal y recuperación) se evaluó *in situ* el tejido adiposo parduzco. La cantidad de tejido adiposo presente se evaluó de forma semi-cuantitativa, usando como valor de referencia, en el primer día de la necropsia, la cantidad de grasa parduzca observada en las 3 primeras ratas macho del grupo control alto en grasa. Para el examen histopatológico se recogieron los siguientes órganos: adrenales, aorta, nódulos linfáticos axilares, cerebro, ciego, colon, epidídimos, ojos, intestino con tejido linfoide (incluyendo placas de Peyer), corazón, riñones, hígado, pulmones, glándulas mamarias, nódulos linfáticos mesentéricos, nervio periférico, esófago, ovarios, páncreas, paratiroides, pituitaria, próstata, recto, músculo esquelético, piel, intestino delgado (duodeno,íleon, yeyuno), médula espinal, bazo, esternón con médula ósea, estómago (glandular y no glandular), glándulas salivares submaxilares, testículos, timo, tiroides, tráquea/bronquios, vejiga de la orina, útero (con cerviz), así como muestras de todas aquellas lesiones macroscópicas observadas.

Durante el estudio no se observaron signos clínicos y/o efectos sobre la supervivencia que pudieran atribuirse a la alimentación con el CLA. El examen oftalmológico realizado al final del día 90 de tratamiento, en los animales que recibieron la dosis alta y en los controles no reveló ninguna alteración relacionada con el tratamiento. En este estudio, tampoco se observaron modificaciones en el peso corporal, consumo de alimento o conversión de la eficacia alimenticia. La reducción inicial observada en el peso corporal en el grupo de dosis más alta se debió probablemente a la palatabilidad de la dieta más bien que a un efecto directo de la sustancia a ensayo sobre el peso corporal. En los parámetros hematológicos no se observó ningún cambio; en la necropsia la medida del volumen celular medio fue inferior en el grupo de ratas hembra que recibieron la dosis más alta comparado con los dos grupos control.

En las ratas macho del grupo de dosis alta se observó a lo largo del estudio una disminución significativa de los niveles de colesterol. En las ratas hembra del grupo de dosis media se observó un incremento en el nivel colesterol plasmático, pero en cambio no hubo cambios significativos en el nivel de dosis baja y alta (véase Tabla 2). Los niveles plasmáticos de triglicérido se incrementaron en las ratas hembras que recibieron el nivel del CLA de dosis alta (véase Tabla 2). Al concluir el periodo de recuperación no se evidenciaron diferencias en los niveles de colesterol y de triglicérido.

Tanto en las ratas macho como en las hembra alimentadas con CLA 15% (50:50 mezcla de isómeros) se observaron niveles elevados de insulina (véase Tabla 3). Este incre-

TABLA 2. Niveles plasmáticos de colesterol y de triglicérido a las diferentes semanas de tratamiento con CLA

a) Colesterol plasmático (media ± ESM mmol/l)

	Semana 4 Machos	Hembras	Semana 8 Machos	Hembras
LF-control	1,86 ± 0,08	1,32 ± 0,10	2,13 ± 0,10	1,33 ± 0,05
HF-control	1,80 ± 0,10	1,33 ± 0,07	2,01 ± 0,13	1,45 ± 0,07
HF-dosis baja	2,03 ± 0,13	1,43 ± 0,08	2,27 ± 0,09	1,34 ± 0,06
HF-dosis media	1,83 ± 0,07	1,71 ± 0,11**@@	2,08 ± 0,08	1,70 ± 0,08**@
HF-dosis alta	1,05 ± 0,06**@@	1,42 ± 0,07	1,25 ± 0,06**@@	1,39 ± 0,06

	Semana 13 Machos	Hembras
LF-control	1,99 ± 0,05	1,48 ± 0,05
HF-control	2,14 ± 0,09	1,51 ± 0,06
HF-dosis baja	2,11 ± 0,09	1,49 ± 0,07
HF-dosis media	2,17 ± 0,10	1,77 ± 0,09*@
HF-dosis alta	1,32 ± 0,06**@@	1,29 ± 0,05

b) Niveles de triglicérido plasmático (media ± ESM mmol/l)

	Semana 4 Machos	Hembras	Semana 8 Machos	Hembras
LF-control	0,77 ± 0,07@@	0,39 ± 0,02	1,04 ± 0,16@@	0,33 ± 0,01
HF-control	0,34 ± 0,04**	0,34 ± 0,01	0,40 ± 0,04**	0,37 ± 0,02
HF-dosis baja	0,44 ± 0,05**	0,33 ± 0,02	0,61 ± 0,13	0,36 ± 0,02
HF-dosis media	0,46 ± 0,07**	0,37 ± 0,02	0,65 ± 0,08*	0,44 ± 0,03
HF-dosis alta	0,43 ± 0,06**	0,56 ± 0,06**@@	0,57 ± 0,06**	0,92 ± 0,13**@@

	Semana 13 Machos	Hembras
LF-control	0,58 ± 0,03@@	0,39 ± 0,02
HF-control	0,40 ± 0,04**	0,36 ± 0,02
HF-dosis baja	0,37 ± 0,03**	0,37 ± 0,02
HF-dosis media	0,53 ± 0,05@	0,43 ± 0,02
HF-dosis alta	0,43 ± 0,03*	0,70 ± 0,04**@@

mento ocurrió más tarde en las ratas hembra. En las ratas macho, este incremento pudo ser transitorio, ya que al final de las 13 semanas del periodo experimental no hubo diferencias significativas entre la ingesta de grasa alta y los valores control. En ratas machos alimentadas con CLA 15%, los datos sugirieron una tendencia hacia una disminución de los niveles de glucosa a partir de la 8ª semana (véase Tabla 3). Al final de la fase de recuperación, los niveles de glucosa en el grupo 15% de los machos alimentados con CLA 15% permanecieron significativamente más bajos en comparación con las ratas control (alimentadas con la dieta grasa más baja). No se observaron en las ratas hembras a lo largo del estudio efectos por la administración del CLA sobre los niveles de glucosa.

La dieta a base de CLA (nivel más alto, 15%) produjo en las ratas hembra una hipertrofia hepatocelular. En las ratas macho que recibieron el nivel más alto a lo largo de los 90 días del tratamiento, se observó un aumento significativo de la actividad de las enzimas alanina amino transferasa (ALAT) y fosfatasa alcalina (AP) aunque estos hallazgos no estuvieron acompañados por alteraciones patológicas de los tejidos. En este grupo, no se alteró la actividad de las enzimas sorbitol deshidrogenada (SD) y 5'-nucleotidasa (5' ND). Los pesos hepáticos absoluto y relativo aumentaron con la dosis más alta y el peso hepático relativo aumentó en el grupo de machos alimentados con el nivel medio aunque estos efectos desaparecieron al término del periodo de recuperación. En el hígado, no se observó una acumulación de grasa. En las ratas hembra alimentadas con los niveles de CLA altos las actividades de las enzimas AP, aspartato aminotransferasa (ASAT) y ALAT se aumentaron significativamente. En el grupo de ratas alimentadas con niveles de

TABLA 3. Niveles de glucosa e insulina a las diferentes semanas de tratamiento con CLA

a) Glucosa (nmol/l) e insulina (µg/l); niveles en ratas macho (media ± ESM)

	Semana 4 Glucosa	Insulina	Semana 8 Glucosa	Insulina
LF-control	5,48 ± 0,15	0,60 ± 0,04	6,10 ± 0,23	1,52 ± 0,24
HF-control	4,97 ± 0,16	0,46 ± 0,05	5,52 ± 0,14	0,93 ± 0,10
HF-dosis baja	5,49 ± 0,20	0,78 ± 0,11	5,59 ± 0,08	1,47 ± 0,17
HF-dosis media	5,62 ± 0,23	0,63 ± 0,11	6,37 ± 0,23@@	1,20 ± 0,17
HF-dosis alta	5,10 ± 0,17	1,25 ± 0,15**@@	5,46 ± 0,1*	2,17 ± 0,24@@
	Semana 13 Glucosa	**Insulina**	**Recuperación Glucosa**	**Insulina**
LF-control	9,15 ± 0,22	1,67 ± 0,18	10,54 ± 0,63	1,66 ± 0,29
HF-control	8,87 ± 0,20	1,44 ± 0,14	9,36 ± 0,47	1,80 ± 0,17
HF-dosis baja	8,81 ± 0,31	1,73 ± 0,20	–	–
HF-dosis media	8,98 ± 0,20	1,80 ± 0,20	–	–
HF-dosis alta	7,26 ± 0,22**@@	2,21 ± 0,18	8,05 ± 0,33**	1,47 ± 0,13

b) Glucosa (nmol/l) e insulina (µg/l); niveles en ratas hembra (media ± ESM)

	Semana 4 Glucosa	Insulina	Semana 8 Glucosa	Insulina
LF-control	6,20 ± 0,33	0,81 ± 0,23	6,05 ± 0.10	0,63 ± 0,05
HF-control	6,08 ± 0,33	0,78 ± 0,11	6,44 ± 0.31	0,71 ± 0,06
HF-dosis baja	5,65 ± 0,18	0,67 ± 0,09	6,33 ± 0.36	0,93 ± 0,21
HF-dosis media	5,29 ± 0,11*	0,58 ± 0,04	5,97 ± 0.11	0,93 ± 0,14
HF-dosis alta	5,37 ± 0,18	1,03 ± 0,16	5,96 ± 0.36	1,34 ± 0,16**@@
	Semana 13 Glucosa	**Insulina**	**Recuperación Glucosa**	**Insulina**
LF-control	7,83 ± 0,25	0,81 ± 0,06	n/a	1,09 ± 0,14
HF-control	7,81 ± 0,29	0,93 ± 0,13	n/a	1,00 ± 0,11
HF-dosis baja	7,41 ± 0,30	0,88 ± 0,07	–	–
HF-dosis media	7,17 ± 0,25	0,88 ± 0,09	–	–
HF-dosis alta	8,02 ± 0,25	2,17 ± 0,24**@@	n/a	0,74 ± 0,08

CLA altos, se evidenció un aumento significativo de los pesos hepáticos relativos incluso tras el periodo de recuperación. Con respecto a los exámenes histopatológicos no existieron alteraciones aparentes ni ninguna indicación de esteatosis hepática.

O'Hagan y Menzel[1], autores del estudio anteriormente descrito, concluyeron que se podía identificar un NOAEL (o *no observable adverse effect level*) de 2.433 mg/kg pc/día para ratas macho y de 2.728 mg/kg pc/día para ratas hembra correspondiendo con el grupo de animales alimentados con CLA 5%. Este valor de NOAEL para ambos sexos se basó en la hipertrofia hepática y en los niveles plasmáticos de insulina observados. La hipertrofia hepática, como se ha indicado, parecía era debida a una respuesta adaptativa a los niveles en la dieta más altos de CLA, efecto que fue reversible cuando se retiró el CLA de la dieta y por lo tanto no considerado como adverso. El incremento de los niveles de insulina parecía ser un efecto transitorio, al menos en ratas macho, ya que no dio lugar a ninguna alteración funcional adversa (por ejemplo, sobre la glucosa sanguínea o el páncreas, en ambos sexos). Los ensayos en el hombre con esta proporción de isómeros en la dieta tampoco han demostrado poseer efectos significativos sobre los niveles de insulina y glucosa.

Estudios de toxicidad crónica

Se llevó a cabo un ensayo de toxicidad a dosis reiteradas en ratas Fisher 344[2]. En este ensayo se emplearon dos grupos de ratas constituidos por 20 machos cada uno. A un grupo se le administró en la dieta CLA 1,5% (p/p) durante un periodo de 36 semanas (9 meses) y el otro grupo sirvió de control. Durante el periodo de tratamiento se evaluaron los

TABLA 4. Examen hematológico y análisis de bioquímica clínica

	Tratamiento	
	Control	CLA
BUN (mg/dl)	35,6 ± 5,5	32,9 ± 5,7
Creatinina (mg/dl)	0,70 ± 0,06	0,66 ± 0,07
Glucosa sanguínea (mg/dl)	174,3 ± 1,9	1.387,0[b] ± 4,7
Albúmina (g/dl)	2,9 ± 0,1	3,2 ± 0,1
AST/SGOT (IU/l)	62,0 ± 6,0	58,0 ± 4,1
ALT (IU/l)	46,5 ± 2,4	45,6 ± 4,1
Colesterol (mg/dl)	216,7 ± 16,3	182,0 ± 8,8
Bilirrubina (mg/dl)	0,33 ± 0,04	0,40 ± 0,04
Sodio (mEq/dl)	140,0 ± 0,9	142,0 ± 1,0
Potasio (mEq/dl)		
Recuento células blancas (10^3/l)	3,92 ± 0,04	4,30 ± 0,21
Recuento células rojas (10^6/l)	7,58 ± 0,53	7,44 ± 0,58
Hemoglobina (g/dl)	16,5 ± 0,8	16,9 ± 0,8
Hematócrito (%)	41,6 ± 2,8	42,2 ± 3,2
Volumen corpuscular medio	54,9 ± 0,4	56,8[b] ± 0,4
Hb corpuscular media (pg)	21,8 ± 0,5	21,5 ± 0,3
Concentración Hb corpuscular media % (g/dl)	39,8 ± 1,0	37,7 ± 0,5
Ancho de distribución eritrocitaria (%)	20,1 ± 0,5	18,6 ± 0,6
Contaje plaquetas (10^3/l)	881 ± 28	883 ± 69
Volumen plaquetario medio (fl)	6,3 ± 0,1	6,6 ± 0,2

[a]*Ratas Fischer machos alimentadas con dieta control y con dieta conteniendo CLA al 1%. Las muestras de sangre se tomaron de la vena yugular en la semana 72. El número medio ± SE (n = 3-6 para el control y n = 4-8 para el CLA).*
[b]*Indica la diferencia significativa de los controles (P < 0,05 mediante el test t-student).*

TABLA 5. Pesos tisulares en la necropsia

	Pesos (g)	
	Control	CLA
Peso corporal	416,4 ± 17,3	419 ± 6,9
Hígado	13,3 ± 0,7	13,9 ± 0,2
Pulmón	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,1
Corazón	1,23 ± 0,03	1,30 ± 0,06
Riñón	3,6 ± 0,1	4,1 ± 0,2
Glándulas adrenales	0,091 ± 0,005	0,101 ± 0,006
Bazo	1,43 ± 0,10	2,5 ± 0,67
Grasa epididimal	13,3 ± 0,5	14,4 ± 0,5

siguientes parámetros: ganancia de peso corporal, consumo de alimento, signos de toxicidad general y de comportamiento. Tras la necropsia, se tomaron al azar 10 animales de cada grupo para determinar su peso y realizar el examen macroscópico y el microscópico de los siguientes órganos: cerebro, pituitaria, adrenales, tiroides, pulmón, corazón, bazo, riñones, hígado, estómago, intestino delgado, ciego, colon, timo y testículos. Además, se realizó un examen hematológico para los principales parámetros sanguíneos. El consumo de alimento, los exámenes clínicos, hematológicos e histopatológicos de 15 órganos principales no mostraron ninguna alteración. Se observó una reducción en el peso absoluto y el relativo del timo y las adrenales, aunque no se evidenciaron hallazgos histopatológicos relacionados con el tratamiento. De acuerdo a este estudio de Scimeca[2], el CLA demostró ser seguro; sin embargo hay que señalar que el protocolo de este estudio posee ciertas deficiencias tales como: uso de un solo nivel de dosis y de un solo sexo, y falta de datos de bioquímica clínica, orina y oftalmológicos, entre otros.

Con el CLA, se llevó a cabo otro estudio de toxicidad crónica[3] con ratas Fisher 344 destetadas a las que se administró en la dieta CLA al 1% (composición: *c*9,*t*11, 41,9%; *t*10,*c*12, 43,5%; *t*9,*t*11/*t*10,*t*12, 1,5%; otros, 1,8%) durante 18 meses. En este estudio se emplearon dos grupos de animales, un grupo control (10 animales) y un grupo tratado (11 animales). El peso de los animales y la ingesta de alimento se evaluaron cada semana y dos semanas respectivamente. Los animales se observaron diariamente y se sacrificaban cuando presentaban letargia, anorexia o pérdida de peso (> 25% de su peso máximo) generalmente debida a enfermedad crónica renal severa originada por la ingesta de alimento conteniendo un alto contenido proteico. Cuatro animales del grupo control y 3 animales del grupo tratado con CLA murieron o se sacrificaron antes de completar el estudio. Al término del estudio, todos los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital y se sometieron a examen macroscópico e histopatológico. Los resultados de los análisis de bioquímica clínica y examen hematológico se expresan en la tabla 4.

La glucosa sanguínea en ayunas se determinó en tres diferentes días en la semana 69 y 70. En la semana 70 se recogieron muestras de orina colocando a los animales en unas jaulas metabólicas para el análisis de proteínas. Al término del estudio, se tomaron los siguientes órganos/tejidos para ser pesados: peso corporal, hígado, pulmón, corazón, riñón, glándula adrenal, bazo, y grasa epididimal. Los resultados se expresan en la tabla 5.

Todos los animales utilizados en el estudio presentaron una apariencia normal. Las ratas alimentadas con CLA eran ligeramente más pequeñas que las ratas control pero no significativamente diferentes. La ingesta de alimento fue más baja en el grupo alimentado con CLA que en el grupo control.

Los resultados de los análisis hematológicos y de bioquímica clínica demuestran que todos los valores estaban dentro del rango de la normalidad fisiológica. Los niveles de urea y de colesterol de los animales del grupo control y del grupo tratado se mostraron elevados. En el grupo alimentado con CLA, existió una reducción de la glucosa sanguínea y una elevación ligera del volumen corpuscular me-

dio. La diferencia en el volumen corpuscular medio entre grupos fue estadísticamente significativo, pero pequeño, y en el hematócrito no existieron diferencias entre los dos grupos. La proteína urinaria se redujo en el grupo alimentado con CLA aunque no fue estadísticamente significativa. Los exámenes macroscópicos y microscópicos de los tejidos indicaron que no existía una diferencia entre ambos grupos. La incidencia tumoral en las ratas fue comparable entre el grupo alimentado con CLA y el grupo control.

Aunque en este estudio se empleó un número limitado de animales y un único nivel de CLA en el alimento, estos resultados sugieren que el CLA estaba desprovisto de toxicidad. Estos resultados son concordantes con los obtenidos por Scimeca[2], quien publicó que las ratas Fisher 344 alimentadas con CLA al 1,5% durante 36 semanas no presentaron ninguna sintomatología de toxicidad.

Estudio de teratogénesis y toxicidad post-natal

Se llevó a cabo un estudio en ratas gestantes primerizas alimentadas con una dieta suplementada con CLA (0, 0,25 ó 0,5%) durante el periodo de gestación y de lactación[4]. Las ratas macho y hembra no recibieron CLA antes del apareamiento. Los exámenes de las crías, obtenidas mediante cesárea de las madres (día 20 de gestación), no evidenciaron ningún efecto sobre el tamaño de las camadas o peso corporal, ni tampoco anormalidades microscópicas en los fetos. El nivel de CLA en los tejidos maternal y fetal estuvo sustancialmente elevado, así como también el CLA en la leche. En el día 10 de la lactación, las crías del grupo tratado con CLA presentaban significativamente más peso que las crías control. La ingesta de alimento por parte de las madres que recibían en la dieta CLA no era diferente de los controles. El peso corporal se incrementó de una forma dosis-dependiente. Tras el destete, las crías recibieron la misma dieta que sus madres. Los animales en los grupos de animales alimentados con CLA mostraron un mayor peso corporal comparado con el control, mientras que la ingesta alimenticia fue la misma en todos los grupos. Por lo tanto, en este estudio se evidencia que el CLA suplementado en la dieta pasa desde el útero a los fetos y crías a través de la leche, no detectándose anomalías tanto en los fetos como en las crías.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN ADULTOS

Se han publicado un número seleccionado de ensayos clínicos relacionados con la eficacia y seguridad del CLA. En este trabajo nos limitaremos a describir aquellos ensayos clínicos en los que se ha utilizado CLA (50:50 mezcla de isómeros) con el propósito de regular el sobrepeso y la obesidad durante un tiempo lo suficientemente prolongado, así como evaluar su tolerancia teniendo en cuenta los parámetros de seguridad (*end-points* de interés toxicológico) y las posibles reacciones adversas.

Con el objeto de investigar la relación dosis-respuesta del CLA con respecto a la masa de grasa corporal (MGC) en sujetos, se llevó a cabo un estudio a doble-ciego que incluyó a 60 sujetos voluntarios con sobrepeso u obesidad (23-23 kg/m^2 IMC, índice de masa corporal)[5]. Los sujetos se dividieron en 5 grupos que recibieron placebo (9 g aceite de oliva), 1,7, 3,4, 5,1 ó 6,8 g CLA/día durante 12 semanas, respectivamente. En este estudio se realizó un análisis hematológico (hemoglobina, hemoglobina glucosilada A1c, eritrocitos, recuento de glóbulos blancos, plaquetas), un examen de bioquímica clínica (creatinina, calcio, sodio, cloro, potasio, CPK, LDH, ALT, AST, ferritina, Y-glutamil transpeptidasa, bilirrubina, lipasa) y un análisis de lípidos sanguíneos (triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL y Lipoproteína [a]). Los análisis de las medidas repetidas demostraron que existía una disminución elevada y significativa de la MGC en los grupos tratados con CLA en comparación con el grupo placebo. La masa magra corporal (MMC) y el IMC entre grupos no evidenciaron diferencias significativas. Con respecto a los parámetros de seguridad, todos los grupos tratados con CLA mostraron una disminución en el colesterol total, LDL-Colesterol, HDL-Colesterol, creatinina sérica y plaquetas. La CPK se redujo en los sujetos que consumían 6,8 g CLA/día. Estos cambios no se consideraron por lo autores de relevancia clínica. CLA a todos los niveles empleados no modificó el índice cardiaco y/o la presión sanguínea. Los datos sugieren que CLA puede reducir la masa grasa corporal (MGC) en el hombre y que no se alcanzaron efectos adicionales sobre MGC con dosis de CLA > 3,4 g/día.

La seguridad del CLA (50:50 mezcla de isómeros) en voluntarios puede avalarse por un ensayo de larga duración reportado por Gaullier y cols.[6,7] en dos publicaciones. En un ensayo doble, aleatorio, con diseño de placebo controlado, estos autores investigaron en 157 voluntarios con sobrepeso los efectos de dosis diarias de CLA en forma de triglicérido (TG) de 3,4 g[6] en comparación con un placebo (aceite de oliva). La mayoría de los voluntarios incluidos en el primer estudio también se incluyeron en el segundo estudio *open-label* que se extendió un año más (134 de los 157 voluntarios)[7]. Los objetivos del estudio inicial y del que se continuó fue investigar en voluntarios humanos la seguridad a largo plazo del CLA.

En el primer año de suplementación, se observó que en los pacientes sanos con sobrepeso el CLA redujo la masa de grasa corporal (MGC)[6]. En este estudio a doble ciego, aleatorio, se incluyeron 180 voluntarios de ambos sexos con un IMC de 25-30 kg/m^2. Los pacientes se asignaron a tres grupos: CLA-FFA (libre de ácidos grasos), CLA-TG (triacilglicerol), o placebo (aceite de oliva). La MGC en el grupo CLA-TG y CLA-FFA fue de 8,7 ± 9,1% y 6,9 ±,9,1%, respectivamente, más bajo que en el grupo placebo.

Los diferentes parámetros de seguridad medidos y los resultados se expresan en la tabla 6.

TABLA 6. Resultados de las muestras sanguíneas analizadas procedentes de sujetos que tomaron placebo (aceite de oliva), CLA-FFA, o CLA-triacilglicerol en el mes 0 y en el mes 12

	Grupo placebo (n = 59)		
	Mes 0	*Mes 12*	*Δ 12-0*
Hb A_{1c}(%)	5,4 ± 0,31	5,6 ± 0,21	0,16 ± 0,28[2]
Glucosa (mmol/L)	5,1 ± 0,42	5,1 ± 0,43	-0,10 ± 0,44
Triacilglicerol (mmol/L)	1,29 ± 0,58	1,24 ± 0,6	-0,02 ± 0,47
Colesterol total (mmol/L)	5,9 ± 1,27	5,7 ± 1,09	-0,03 ± 0,82
HDL (mmol/L)	1,5 ± 0,38	1,5 ± 0,45	0,00 ± 0,27
LDL (mmol/L)	3,3 ± 0,80	3,6 ± 0,97	-0,03 ± 0,75
Lp(a) (mg/L)	275,5 ± 256	261 ± 235	6,6 ± 46,6
Leucocitos (10^9/L)	5,8 ± 1,61	5,9 ± 1,77	0,02 ± 1,26
Trombocitos (10^9/L)	258,2 ± 56,2	259,1 ± 54,7	-0,24 ± 25,3
ALT (U/L)	26,2 ± 13,1	26,4 ± 12,3	0,30 ± 11,06
AST (U/L)	23,6 ± 8,0	23,2 ± 5,2	-0,32 ± 5,06
	Grupo CLA-FFA (n = 61)		
	Mes 0	**Mes 12**	**Δ 12-0**
Hb A_{1c}(%)	5,5 ± 0,26	5,7 ± 0,3	0,21 ± 0,23[2]
Glucosa (mmol/L)	5,1 ± 0,53	5,2 ± 0,75	0,08 ± 0,60
Triacilglicerol (mmol/L)	1,39 ± 0,81	1,46 ± 1,13	0,01 ± 0,77
Colesterol total (mmol/L)	5,4 ± 0,94	5,5 ± 1,00	0,15 ± 0,64
HDL (mmol/L)	1,4 ± 0,32	1,4 ± 0,38	-0,03 ± 0,24
LDL (mmol/L)	3,6 ± 0,97	3,5 ± 0,84	0,22 ± 0,58
Lp(a) (mg/L)	321 ± 390	346,8 ± 448	39,5 ± 71,6[2,3]
Leucocitos (10^9/L)	5,6 ± 1,63	6,5 ± 1,71	0,47 ± 1,5
Trombocitos (10^9/L)	265,7 ± 61,4	280,1 ± 65,5	15,1 ± 24,4[2,3]
ALT (U/L)	24,3 ± 14,3	26,6 ± 14,7	1,71 ± 11,8
AST (U/L)	22,4 ± 5,5	24,8 ± 8,2	2,35 ± 7,00[2,3]
	Grupo CLA-Triacilglicerol (n = 60)		
	Mes 0	**Mes 12**	**Δ 12-0**
Hb A_{1c}(%)	5,5 ± 0,25	5,6 ± 0,26	0,14 ± 0,22[2]
Glucosa (mmol/L)	5,1 ± 0,49	5,1 ± 0,58	-0,05 ± 0,44
Triacilglicerol (mmol/L)	1,29 ± 0,58	1,38 ± 0,72	-0,08 ± 0,61
Colesterol total (mmol/L)	5,7 ± 0,94	5,7 ± 0,94	-0,04 ± 0,68
HDL (mmol/L)	1,5 ± 0,34	1,4 ± 0,33	-0,09 ± 0,23[2]
LDL (mmol/L)	3,7 ± 1,15	3,6 ± 0,85	0,02 ± 0,63
Lp(a) (mg/L)	244,1 ± 267	284,8 ± 292	33,1 ± 66,6[2]
Leucocitos (10^9/L)	5,3 ± 1,62	6,0 ± 1,69	0,51 ± 1,12[2]
Trombocitos (10^9/L)	263,9 ± 62,9	272,5 ± 68,3	7,36 ± 31,4
ALT (U/L)	23,9 ± 9,7	24,9 ± 12,2	0,73 ± 10,41
AST (U/L)	23,1 ± 5,3	23,4 ± 5,9	0,25 ± 5,33

Δ: variación. [2]Variación desde el mes 0 al mes 12 dentro del grupo fue significativa, P < 0,05. [3]Variación en el grupo CLA fue significativamente diferente de la del grupo placebo.

Como se puede observar en la tabla 6 el CLA no afectó a los marcadores de seguridad. Se observó que la hemoglobina glucosilada presentaba en los tres grupos concentraciones más altas que en el mes 0, aunque las diferencias no fueron significativas. Con respecto a los efectos adversos 10 sujetos, representando el 5,5% del total, abandonaron el estudio debido a dolencias músculo-esqueléticas o a síntomas gastrointestinales (malestar abdominal, diarrea o náusea).

Gaullier y cols.[7] continuaron este estudio durante un periodo adicional de un año lo que supuso una administración de CLA durante un total de 24 meses en sujetos que decidieron el participar (93% de los participantes iniciales de un año permanecieron para el segundo año del estudio en una fase

TABLA 7. Resultados de las muestras sanguíneas recogidas de personas sanas y con sobrepeso tras 24 meses de suplementación con CLA[1]

	Mes 0	Mes 12	Mes 24	Δ 24-12	Δ 24-0
Colesterol total (mmol/L)					
Grupo CLA-FFA	5,39 ± 0,89	5,50 ± 0,97	5,16 ± 0,84	-0,34 ± 0,82*	-0,23 ± 0,73*
Grupo CLA-TG	5,71 ± 1,10	5,70 ± 0,86	5,54 ± 0,87	-0,16 ± 0,55	-0,17 ± 0,95
Grupo PLACEBO	5,82 ± 1,36	5,80 ± 1,14	5,53 ± 0,95	-0,27 ± 0,83	NA
HDL-Colesterol (mmol/L)					
Grupo CLA-FFA	1,44 ± 0,31	1,37 ± 0,33	1,38 ± 0,33	+0,01 ± 0,27	+0,06 ± 0,22
Grupo CLA-TG	1,51 ± 0,31	1,43 ± 0,33	1,42 ± 0,29	-0,01 ± 0,19	-0,09 ± 0,26*
Grupo PLACEBO	1,55 ± 0,40	1,57 ± 0,50	1,51 ± 0,49	-0,06 ± 0,25	NA
LDL-Colesterol (mmol/L)					
Grupo CLA-FFA	3,27 ± 0,77	3,44 ± 0,80	3,14 ± 0,66	-0,30 ± 0,72*	-0,12 ± 0,63
Grupo CLA-TG	3,56 ± 0,98	3,65 ± 0,79	3,49 ± 0,81	-0,16 ± 0,55	-0,08 ± 0,89
Grupo PLACEBO	3,66 ± 1,29	3,62 ± 1,01	3,42 ± 0,89	-0,20 ± 0,78	NA
Triglicéridos (mmol/L)					
Grupo CLA-FFA	1,42 ± 0,84	1,42 ± 0,84	1,34 ± 0,99	-0,13 ± 0,92	-0,08 ± 0,62
Grupo CLA-TG	1,30 ± 0,57	1,30 ± 0,57	1,28 ± 0,47	-0,01 ± 0,43	-0,01 ± 0,48
Grupo PLACEBO	1,24 ± 0,63	1,24 ± 0,63	1,28 ± 0,79	+0,02 ± 0,53	NA
Lp(a) (mg)					
Grupo CLA-FFA	318 ± 427	318 ± 427	372 ± 480	+13 ± 94	+54 ± 122*
Grupo CLA-TG	246 ± 282	246 ± 282	304 ± 369	+21 ± 115	+58 ± 138*
Grupo PLACEBO	229 ± 219	229 ± 219	270 ± 305	+47 ± 106*	NA
Glucosa (mmol/L)					
Grupo CLA-FFA	5,14 ± 0,47	5,14 ± 0,47	5,30 ± 0,63	+0,14 ± 0,49	+0,16 ± 0,54
Grupo CLA-TG	5,14 ± 0,46	5,14 ± 0,46	5,25 ± 0,54	+0,19 ± 0,52*	+0,12 ± 0,47
Grupo PLACEBO	5,18 ± 0,43	5,18 ± 0,43	5,16 ± 0,51	+0,10 ± 0,52	NA
HbA1c (%)					
Grupo CLA-FFA	5,48 ± 0,28	5,48 ± 0,28	5,51 ± 0,28	-0,18 ± 0,25*	+0,03 ± 0,29
Grupo CLA-TG	5,49 ± 0,26	5,49 ± 0,26	5,51 ± 0,28	-0,19 ± 0,21*	+0,02 ± 0,23
Grupo PLACEBO	5,42 ± 0,33	5,42 ± 0,33	5,42 ± 0,23	-0,18 ± 0,23*	NA
Insulina (pmol/L)					
Grupo CLA-FFA	72,2 ± 26,7	70,8 ± 28,5	77,7 ± 32,8	+6,81 ± 22,8	+4,95 ± 27,5
Grupo CLA-TG	75,0 ± 33,7	81,9 ± 71,7	90,6 ± 55,1	+8,71 ± 41,4	+14,9 ± 39,2*
Grupo PLACEBO	64,5 ± 23,2	77,7 ± 78,1	74,9 ± 29,0	-2,82 ± 73,3	NA
Insulina péptido C (pmol/L)					
Grupo CLA-FFA	859 ± 222	805 ± 309	772 ± 238	-33 ± 237	-86 ± 227*
Grupo CLA-TG	813 ± 216	811 ± 299	816 ± 293	+5 ± 216	+3 ± 282
Grupo PLACEBO	773 ± 239	734 ± 337	690 ± 234	-44 ± 311	NA
Leptina (pmol/L)					
Grupo CLA-FFA	1.118 ± 553	1.051 ± 798	887 ± 478	-164 ± 644	-221 ± 431*
Grupo CLA-TG	1.169 ± 499	993 ± 459	882 ± 364	-171 ± 410*	-347 ± 448*
Grupo PLACEBO	1.068 ± 575	1.149 ± 712	766 ± 411	-383 ± 460*	NA
ALAT (U//L)					
Grupo CLA-FFA	24,3 ± 14,9	26,4 ± 15,1	26,2 ± 17,3	-0,22 ± 13,7	+1,93 ± 12,8
Grupo CLA-TG	24,3 ± 10,3	24,8 ± 11,7	26,0 ± 11,9	+1,20 ± 9,7	+1,66 ± 10,1
Grupo PLACEBO	24,8 ± 12,6	26,5 ± 13,6	31,7 ± 35,6	+5,26 ± 35,1	NA
ASAT (U/L)					
Grupo CLA-FFA	21,9 ± 5,7	24,0 ± 8,3	25,0 ± 7,4	+0,96 ± 7,15	+3,07 ± 6,28*
Grupo CLA-TG	23,1 ± 5,4	23,5 ± 5,6	25,3 ± 5,8	+1,82 ± 4,85*	+2,25 ± 5,44*
Grupo PLACEBO	22,5 ± 5,9	22,6 ± 5,2	28,1 ± 20,0	+5,45 ± 19,4	NA
Leucocitos (10^9/L)					
Grupo CLA-FFA	6,93 ± 1,58	6,50 ± 1,78	6,63 ± 1,88	+0,13 ± 1,70	+0,60 ± 1,76*
Grupo CLA-TG	5,30 ± 1,57	5,96 ± 1,68	6,19 ± 1,65	+0,23 ± 1,75	+0,92 ± 1,21*
Grupo PLACEBO	5,92 ± 1,77	5,94 ± 1,82	6,29 ± 1,56	+0,35 ± 1,40	NA
Trombocitos (10^9/L)					
Grupo CLA-FFA	265 ± 61,6	281 ± 69,1	297 ± 65,9	+15,7 ± 34,7*	+31,8 ± 37,1*
Grupo CLA-TG	264 ± 60,6	273 ± 67,6	299 ± 76,9	+26,3 ± 49,2*	+35,8 ± 48,3*
Grupo PLACEBO	257 ± 53,1	259 ± 54,8	283 ± 57,0	+24,1 ± 30,8*	NA

*[1]Valores medios ± SD, n = 46 (CLA-FFA), n = 47 (CLA-TG); n = 37 (PLACEBO). *Variación desde el mes 0 al 24 (grupos CLA-FFA y CLA-TG) o desde el mes 12 al 24 (grupo PLACEBO); P < 0,05, NA, no aplicable.*

TABLA 8. Resultados de los análisis de sangre (basales y a las semanas 12, 28 y 58) (± SEM)

	Basal			Semana 12		
	Placebo	CLA	p	Placebo	CLA	p
Colesterol (mg/dl)	214,9 ± 7,9	207,2 ± 7,6	NS	174,7 ± 7,9	179,5 ± 7,6	NS
LDL (mg/dl)	135,9 ± 7,2	125,0 ± 6,9	NS	102,3 ± 7,2	102,5 ± 6,9	NS
TG (mg/dl)	139,3 ± 12,0	160,6 ± 11,4	NS	102,3 ± 12,0	128,4 ± 11,4	NS
HDL (mg/dl)	51,8 ± 2,5	51,4 ± 2,4	NS	52,0 ± 2,5	51,1 ± 2,4	NS
Hematócrito (%)	44,3 ± 0,7	45,4 ± 0,7	NS	43,4 ± 0,7	44,7 ± 0,7	NS
Células blancas (células/m^3)	5,66 ± 0,30	6,16 ± 0,29	NS	4,63 ± 0,30	5,19 ± 0,29	NS
Linfocitos (%)	36,8 ± 2,3	41,2 ± 2,2	NS	38,6 ± 2,3	41,5 ± 2,2	NS
Neutrófilos (%)	50,4 ± 2,4	47,7 ± 2,3	NS	49,3 ± 2,4	45,4 ± 2,3	NS
Monocitos (%)	7,3 ± 1,3	6,4 ± 1,2	NS	7,1 ± 1,3	6,3 ± 1,2	NS
	Semana 28			**Semana 52**		
	Placebo	CLA	p	Placebo	CLA	p
Colesterol (mg/dl)	207,8 ± 8,0	198,7 ± 7,6	NS	205,1 ± 8,1	204,4 ± 7,6	NS
LDL (mg/dl)	122,6 ± 7,3	114 ± 6,9	NS	127,6 ± 7,3	119,5 ± 6,9	NS
TG (mg/dl)	114,9 ± 12,3	154,7 ± 11,4	0,02	118,2 ± 12,5	150,5 ± 11,4	0,053
HDL (mg/dl)	62,3 ± 2,5	53,2 ± 2,4	0,01	54,0 ± 2,6	54,7 ± 2,4	NS
Hematócrito (%)	43,5 ± 0,8	44,0 ± 0,7	NS	41,1 ± 0,8	42,8 ± 0,7	NS
WBC (celulas/m^3)	5,53 ± 0,32	6,55 ± 0,29	0,02	5,01 ± 0,32	5,48 ± 0,29	NS
Linfocitos (%)	44,5 ± 2,4	41,2 ± 2,2	NS	45,0 ± 2,4	49,4 ± 2,2	NS
Neutrófilos (%)	44,1 ± 2,6	47,9 ± 2,3	NS	41,1 ± 2,6	38,5 ± 2,3	NS
Monocitos (%)	5,2 ± 1,4	7,9 ± 1,2	NS	7,2 ± 1,4	5,8 ± 1,3	NS

open-label). En este ensayo, que no fue ciego, todos los sujetos recibieron CLA al término del primer año y posteriormente durante un año. Los resultados de las muestras sanguíneas obtenidas de los sujetos a los que se suplementó el CLA se expresan en la tabla 7. Los autores no encontraron variaciones en los valores de hemoglobina, bilirrubina, potasio, cloro, sodio, creatinina, eritrocitos, TSH, tirosina o IFG-1. En el grupo que recibió inicialmente CLA-FFA durante el primer año se redujo el colesterol total aunque estos valores estuvieron dentro de los valores clínicos normales, y de beneficio potencial. Los investigadores reportaron que el HDL-Colesterol se redujo en uno de los dos tratamientos con CLA en 4 participantes de los 93 sujetos y señalaron que en estos individuos se disminuyeron los valores de HDL-Colesterol a valores por debajo de los normales a los 24 meses comparados con los meses 0. Sin embargo, estos valores medios para el HDL-Colesterol estuvieron aún dentro de los valores clínicos normales. Los niveles séricos de insulina también fueron más altos en el grupo CLA-TG a los 24 meses, sin embargo, la media de estos 2 años estaban aún dentro del valor clínico normal y por lo tanto no puede considerase como un riesgo. El recuento de las células blancas fue elevado a partir de los valores de base en ambos grupos de CLA así como en el grupo placebo. Los valores de leptina sérica decrecieron significativamente en todos los grupos.

Se reportó una incidencia de efectos adversos en un 50% de los participantes en el segundo año, comparado con un 68% en el primer año del ensayo. Se reportaron 124 reacciones adversas y de esas 7 se consideraron relacionados con el tratamiento; éstas incluyen principalmente dolencias gastrointestinales, habituales en sujetos que ingieren complementos alimenticios ricos en grasas. En resumen, la prolongación del estudio hasta 2 años demostró entre los participantes del estudio que CLA es en sus dos formas bien tolerado. La bioquímica clínica se consideró estaba dentro de los valores normales, por lo que se puede concluir que CLA a una dosis de 3,4 g/día es seguro y bien tolerado en sujetos con sobrepeso que recibieron el CLA durante 2 años.

En otro estudio a largo plazo randomizado, en doble ciego, se investigó la seguridad a largo plazo (un año) del CLA (50:50 mezcla equivalente) en 63 voluntarios adultos sanos y obesos[8]. Este estudio a doble ciego consistió en 3 fases en las que se les administró 6 g/día de CLA o placebo. La fase 1 fue baja en dieta calórica (13 kcal/kg) durante 12 meses o el peso corporal inicial disminuyó hasta un 10-20% con respecto al inicial. En la fase 2, desde la semana 12 a la 28, los sujetos se sometieron a una alimentación con 25-30 kcal/kg. La fase 3 fue abierta a aquellos sujetos de ambos grupos que tomaban CLA desde la semana 28 a la 52. Los resultados de los parámetros hematológicos se indican en la tabla 8. La administración de CLA no alteró los valores de insulina, glucosa, fosfatasa alcalina, ALT o AST, permaneciendo dentro de los límites normales durante las 52 semanas del estudio. En la semana 28 (al comienzo de la fa-

se *open-label* del ensayo) CLA originó un aumento de los niveles de triglicérido sérico. Este nivel se mantuvo en la semana 52 comparado con el grupo placebo. En la semana 28 existió un aumento significativo en el recuento de las células blancas. Desde la semana 28 a la semana 52 todos los sujetos consumieron CLA a dosis de 6 g/día.

La administración de CLA a dosis de 6 g/día durante 52 semanas fue bien tolerada y no originó ningún efecto colateral o reacción adversa en ninguno de los parámetros evaluados. Este estudio refrenda el estudio de seguridad a largo plazo de Gaullier y cols.[6,7] llevado a cabo con dosis de CLA de 3,4 g/día ya que en el estudio de Whigham y cols.[8] se administra una dosis más alta (6 g/día).

Moreno y cols.[9] han realizado un estudio clínico observacional de tolerancia y seguridad de uso de productos lácteos que contienen CLA en tres unidades de obesidad de hospitales de Madrid y Granada. 572 pacientes recibieron CLA a dosis de 3 g/día durante 12 semanas. Todos los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad moderada sin síndrome metabólico ni diabetes *mellitus*, [IMC entre 25 y 35 (69% mujeres y 31% hombres; IMC medio 30,0 kg/m^2)] y en edades entre 18 y 65 años (media 41,8 años). Se excluyeron del estudio pacientes con diabetes, alcoholismo, enfermedad hepática o renal avanzadas, cualquier enfermedad crónica que pudiera interferir en la pérdida de peso; fármacos relacionados con el incremento de peso; enfermedades psiquiátricas; tratamiento concomitante con otros fármacos para perder peso, hipotiroidismo no controlado, embarazo y lactancia. Un 63% no tenían comorbilidades; otros se asociaron con hipertensión arterial, artrosis, dislipemia y otras alteraciones. Se indicó una dieta promedio de 1.300 kcal durante 12 semanas y un plan de ejercicio físico de una duración media de 270 minutos/semana y una media de actividad física intensa de 165 minutos semanales. Hubo buena adhesión a estas medidas. El peso, el diámetro de la cintura y la masa grasa disminuyeron (–7,28, –3,51, –7,54%, respectivamente). La frecuencia cardíaca y la presión arterial se mantuvieron estables. Un 2,27% de pacientes presentaaron las siguientes reacciones adversas: 5 (diarrea), 1 (estreñimiento), 2 (náuseas), 1 (intolerancia). Por tanto, el uso de CLA puede ser útil en el tratamiento de la obesidad asociado a una alimentación hipocalórica y a un plan de actividad física.

En personas de peso normal y no obesas se han evaluado los efectos de la suplementación de CLA (50:50 mezcla equivalente) durante 12 semanas sobre la composición corporal, perfil lipídico, y sensibilidad a la insulina, entre otras variables[10]. En este ensayo controlado, randomizado, y a doble-ciego, se utilizaron 62 sujetos no obesos (25 hombre y 37 mujeres) que recibieron CLA a dosis de 3,9 g/día o aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico (3,9 g/día) (grupo control) durante 12 semanas. Los análisis de las variables se realizaron previa y posteriormente al ensayo. CLA no originó alteraciones significativas en la composición o distribución corporal, o el apetito. Durante los ensayos de tolerancia a la glucosa, las concentraciones medias de insulina plasmática (0, 30, 120 minutos) fueron significativamente inferiores en las mujeres que recibieron CLA comparado con el grupo control suplementado con aceite de girasol. Los niveles de ácidos grasos no esterificados (NEFA) como respuesta a la administración oral de glucosa disminuyeron tanto en hombres como en mujeres en comparación con el grupo control. Sin embargo, el colesterol total sérico y las concentraciones de LDL-Colesterol decrecieron en ambos grupos y las concentraciones de HDL-Colesterol disminuyeron sólo en las mujeres al término del experimento.

TABLA 9. Parámetros bioquímicos basales y a los 12 meses de seguimiento con CLA respectivamente en 57 y 17 niños y adolescentes

	Basal (n = 57)	**1 año (n = 17)**
Péptido C (ng/ml)	2,6 (1,1)	2,4 (0,9)
Insulina (mU/ml)	13,6 (6,8)	14,3 (7,7)
Glucosa (mg/dl)	93,0 (6,7)	88,1 (7,4)
Homa	3,2 (1,7)	3,2 (1,7)
Colesterol total (mg/dl)	166,0 (30,8)	157,2 (32,6)
HDL-C (mg/dl)	53,7 (10,2)	55,2 (17,2)
LDL-C (mg/dl)	94,0 (24,6)	79,4 (36,4)
Triglicéridos (mg/dl)	92,4 (63,5)	83,2 (39,7)
ALT (U/l)	26,1 (20,1)	24,4 (27,0)

Recientemente se ha publicado un meta-análisis[11] a partir de estudios seleccionados en el hombre e incluidos en la base de datos *PubMed*. Se consideraron en este meta-análisis sólo aquellos estudios randomizados, a doble ciego, controlados con placebo y en los que la composición corporal se hubiese medido usando una técnica validada. En total este meta-análisis incluyó 18 estudios en los que se había utilizado una mezcla de isómeros purificados incluyendo *t*10,*c*2. Este análisis comparativo indicó que el efecto del CLA era lineal, más allá de los 6 meses de empleo, aproximándose posteriormente de forma paulatina a una asíntota a los 2 años. El análisis del efecto de la dosis indicó que la pérdida de MGC comparada con placebo fue de -0,024 kg/g CLA/semana. La conclusión detallada es que el CLA reduce la MGC. Este meta-análisis es de particular importancia pues ha incidido en la discriminación de determinados datos de diferentes estudios que podrían ocultar la utilidad real del CLA en la reducción de la MGC, debiendo destacar a este respecto los referidos a las diferencias en los tipos de CLA utilizados y sus mezclas isoméricas; la matriz en la que el CLA es incluido y las dosis y tiempo de empleo; el grupo de sujetos del estudio (sobrepeso u obesos); los métodos validados o no de medición de la pérdida de MGC y el hecho de haber

incluido o no la práctica de ejercicio físico o la vigilancia de la dieta. En este estudio se concluye que administrando una dosis de CLA de 3,2 g/día se produce una modesta pérdida de la masa grasa corporal (MGC).

ESTUDIOS CLÍNICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

De los datos publicados por Pariza[12] que muestran un modelo desarrollado para el mecanismo propuesto de control de la MGC (apoptosis adipocitaria, disminución del acúmulo de grasa y aumento de la movilización grasa en el adipocito) por el *t*10,*c*12 de CLA, el isómero responsable de la inducción del efecto fisiológico de reducción de la MGC, el CLA puede resultar más útil en el tratamiento del sobrepeso infantil, como consecuencia de que el mecanismo de acción de este ácido graso así parece sugerirlo y porque, como se ha demostrado en adultos, es en el sobrepeso donde el CLA despliega claramente todo su potencial bioactivo de reducción de la MGC.

Un estudio realizado por Moya y cols.[13] en niños obesos de entre 5 y 18 años y con un IMCr (índice de masa corporal referido) superior a 120 a los que se les administró una dieta hipocalórica (1.000-1.200 kcal) y CLA a dosis de 3 g/día en forma de productos lácteos enriquecidos; los líquidos contenían 1,5 g/250 ml y menos frecuentemente yogures conteniendo también 1,5 g/unidad de 125; la unidad de 200 g contiene casi el doble de grasa por lo que fue desaconsejada. Junto a 3 g CLA/día por el espacio de seis meses a un año (63 niños fueron tratados durante 6 meses y 35 niños durante 12 meses) pudo comprobarse cómo se redujo el IMCr, desde una media inicial de 154,3 hasta 143,5. También el percentil de circunferencia de cintura se redujo desde una media de 92,8 al inicio hasta 88,7 al año. En este estudio se evaluaron parámetros de seguridad mediante determinaciones de bioquímica clínica (véase Tabla 9) incluido el perfil lipídico (niveles séricos de colesterol total, LDL-Colesterol, HDL-Colesterol), que estuvieron dentro de los valores normales en el grupo tratado con CLA. En los estudios realizados en niños y adolescentes obesos se pudo comprobar que el uso de CLA no produjo alteraciones en los patrones habituales de crecimiento y que lo conservó a tenor de su estadio puberal, siendo la velocidad de crecimiento al final de este periodo de un año de 5,1 cm/año con un intervalo de 4,9-9,0 cm/año.

En otro estudio realizado en la edad pediátrica y la adulta[14] se seleccionaron a 42 pacientes obesos con un IMC superior al percentil 97% para su edad y sexo. Los pacientes se dividieron de forma aleatoria en dos grupos, uno recibió diariamente, durante 16 semanas, dos envases de 100 g de yogur suplementado con CLA (Naturlínea-yogur líquido); en este grupo se incluyeron 22 pacientes (13 niñas y 9 niños) y otro grupo recibió el mismo yogur sin ninguna suplementación (yogur líquido desnatado); en este grupo se incluyeron 19 pacientes (13 niñas y 6 niños). Tanto el yogur suplementado con CLA como el que no poseía suplementación fueron entregados en envases similares, de forma que el paciente no sabía si estaba tomando CLA o placebo. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un registro dietético y un cuestionario de actividad física al inicio del estudio (semana 0) y la última semana de recibir tratamiento (semana 16). También se realizaron tres extracciones de sangre para la medida de los parámetros metabólicos y hormonales (Tabla 10). Una al comienzo del estudio y previo al inicio de la ingesta del yogur suplementado con CLA o sin la misma, la segunda extracción se realizó a las 16 semanas de haber iniciado el estudio, la semana previa a la finalización del tratamiento (semana 16) y, finalmente, se llevó a cabo una tercera extracción a las 16 semanas de haber finalizado la ingesta de CLA o placebo, es decir, a la semana 32 del estudio.

Durante el estudio no se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y colesterol en HDL entre los niños tratados con CLA o placebo, si bien los pacientes tratados con CLA presentaron unos niveles plasmáticos de triglicéridos ligeramente superiores a los del grupo control. También se observó una disminución en la concentración plasmática en HDL-Colesterol, siendo esto un fenómeno común en los pacientes tratados con CLA y con placebo. Al igual que sucede con los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, al inicio del estudio los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y adiponectina, así como el índice de resistencia a la insulina (HOMA), fueron similares en ambos grupos (Tabla 10). Sin embargo, se destaca un comportamiento diferente con el tratamiento, ya que los pacientes que recibieron CLA mostraron una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y una reducción en el HOMA, efecto que no se observó en el grupo que recibió tratamiento con placebo. La mayor significación es, sin duda, en este estudio[14], el hecho de que la administración de CLA mejore la resistencia a la insulina, como lo ponen de manifiesto la disminución en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, así como la reducción en el índice de resistencia a la insulina, en los niños que recibieron la suplementación con CLA; dicho efecto no se aprecia en el grupo placebo, a pesar de mostrar una pérdida de peso similar a la del grupo tratado con CLA. En los pacientes que recibieron CLA, al suspender la administración del mismo, tanto los valores de insulina plasmática como de glucosa, así como el índice de resistencia a la insulina, recuperaron los valores observados antes del inicio del tratamiento con CLA. Este aumento de la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los niveles plasmáticos de insulina y glucosa, permite sugerir que el CLA podría contribuir a la disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, dos hechos relacionados con la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo. En este estudio, basados en los

TABLA 10. Parámetros metabólicos en niños y adolescentes tratados con CLA (3 g/día). Datos basales (semana 0), después de 16 semanas (semana 16) y a continuación a las 16 semanas después del cese del tratamiento (semana 32) (media y rango)

	Grupo CLA (n = 23)		
Semanas	***0***	***16***	***32***
Triglicéridos (mg/dL)	81,0 (48,5-314,6)	97,6 (52,9-229,7)* 72,4 (52,9-229,7)	74,2 (49,5-247,6)
Colesterol (mg/dL)	158,4 (125,0-232,2)	151,4 (120,5-219,5) 151,2 (128,9-219,5)	165,3 (123,3-250,4)
HDL-C (mg/dL)	58,3 (40,8-83,2)	54,3 (39,9-81,6)* 54,8 (43,1-69,4)	52,9 (42,8-78,7)
LDL-C (mg/dL)	82,2 (36,7-141,8)	81,7 (44,9-138,6) 84,9 (44,9-138,6)	90,9 (31,7-157,9)
Glucosa (mg/dl)	91,0 (70,7-113,3)	88,0 (74,8-103,7) 89,1 (74,8-103,7)*	92,3 (66,0-391.8)
Insulina (mU/l)	12,1 (3,5-26,4)	11,3 (3,0-27,8)* 12,6 (3,0-16,9)	13,0 (1,4-23,6)**
IRI (HOMA)	2,7 (1,1-6,1)	2,4 (0,8-6,0)* 2,6 (0,8-3,9)	3,1 (1,4-5,2)* *
Adiponectina (µg/ml)	9,2 (4,6-17,3)	9,6 (4,8-15,2)* 9,7 (4,8-15,2)	9,3 (4,4-14,1)
	Grupo PLACEBO (n = 19)		
Semanas	**0**	**16**	**32**
Triglicéridos (mg/dL)	66,5 (41,7-264,3)	78,8 (40,4-150,7) 77,2 (40,4-150,8)	74,2 (49,5-247,6)
Colesterol (mg/dL)	153,6 (93,7-216,6)	148,5 (108,2-211,8) 144,4 (108,2-211,8)	165,3 (123,3-250,4)
HDL-C (mg/dL)	59,7 (38,2-91,4)	54,1 (38,6-81,9)** 51,9 (38,7-67,4)	52,9 (42,8-78,7)
LDL-C (mg/dL)	77,2 (42,5-123,8)	80,1 (37,4-133,5) 80,2 (37,4-133,5)	90,9 (31,7-157,9)
Glucosa (mg/dl)	91,3 (72,5-98,6)	89,8 (79,1-103,5) 90,4 (79,2-103,5)	89,5 (76,1-135,7)
Insulina (mU/l)	11,5 (5,4-25,3)	12,9 (6,5-25,7) 13,3 (6,5-25,8)	11,7 (6,9-26,7)
IRI (HOMA)	2,5 (1,0-5,6)	2,6 (1,4-6,3) 2,9 (1,4-6,4)	2,4 (1,5-8,9)
Adiponectina (µg/ml)	9,5 (3,6-17,7)	8,7 (3,2-16,2)* 8,1 (3,2-16,2)	10,4 (5,1-19,2)

Grupo CLA, los sujetos recibieron 3 g CLA/día en 200 g de yogur. Grupo Placebo, los sujetos recibieron 200 g de yogur como placebo. Debido a que no todos los participantes completaron el periodo continuado tras el tratamiento, los valores de los niños estudiados en la semana 16 y semana 32 se indican en la segunda línea de cada parámetro.
**Diferencias estadísticamente significativas entre medias a diferentes tiempos (dentro del mismo grupo): *p < 0,05; **p < 0,01.*

parámetros de seguridad evaluados y la clínica de los pacientes se puede garantizar de nuevo la seguridad del CLA a las dosis y forma utilizada.

Cabe destacar por último la importancia que ha tenido sobre el mejor conocimiento del consumidor tipo y sus hábitos de consumo la realización de un *Post Launch Monitoring* (PLM)[15]. En este estudio de post-lanzamiento en cuanto a los efectos percibidos, el 18,2% de los entrevistados afirma haber constatado una reducción de peso o una reducción de talla, aunque el efecto más importante es en

la mejora del bienestar general (19,0%), seguido del mantenimiento de peso. Sólo un 2,5% de los entrevistados manifiestan haber tenido algún problema tras el uso de productos lacteos Naturlínea conteniendo CLA como Tonalin, siendo la diarrea el efecto no esperado más citado.

En todo caso, las evidencias demuestran una función relevante del CLA en evitar la ganancia de grasa (MGC) más que en reducir el peso, algo que parece darse también en el grupo infantil.

CONCLUSIONES

- El ácido linoleico conjugado (CLA) es un ácido graso que se encuentra de forma natural, como componente menor, fundamentalmente en la grasa de los alimentos procedentes de rumiantes, carne y productos lácteos. En la naturaleza, el isómero más abundante es el *c*9,*t*11, cuantitativamente importante en la grasa de la leche (*c*9,*t*11 C18:2 o ácido ruménico) mientras que el CLA en forma de complementos alimenticios se comercializa normalmente como una mezcla equivalente (50:50) de 2 isómeros predominantes *c*9,*t*11 y *t*10,*c*12, en forma de ácidos grasos libres o triglicéridos.
- CLA o sus triglicéridos no han evidenciado poseer potencial para producir mutaciones génicas o aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.
- Se ha podido identificar un NOAEL de 2.433 mg/kg pc/día para ratas macho y 2.728 mg/kg pc/día para ratas hembra [grupo de animales alimentados con CLA 5% (50:50 mezcla de isómeros)] basado en un estudio de toxicidad subcrónica (90 días) y fundamentado en una hipertrofia hepatocelular y un aumento significativo de la actividad de la alanina amino transferasa y fosfatasa alcalina.
- En dos estudios de toxicidad crónica llevados a cabo en ratas a las que se administró CLA 1,5 y 1% en la dieta durante 9 y 18 meses, no se evidenciaron alteraciones clínicas ni patológicas atribuibles al CLA.
- Un estudio de teratogénesis y toxicidad post-natal llevado a cabo en ratas gestantes primerizas alimentadas con una dieta suplementada con CLA al 0,25 ó 0,5% durante la gestación y lactación, CLA no originó anomalías en los fetos y la descendencia.
- Ensayos clínicos de larga duración llevados a cabo en voluntarios adultos a los que se administró CLA a dosis de 3, 3,4 y 6 g/día durante 12 semanas, 2 y 1 año, respectivamente, han demostrado que el CLA es bien tolerado bajo el punto de vista toxicológico.
- Un ensayo clínico de 1 año de duración realizado en personas de peso normal y no obesas, la suplementación de CLA a dosis de 3,9 g/día sugiere una mejora de la sensibilidad a la insulina en las mujeres insulino-sensibles.
- Dos ensayos clínicos de larga duración llevados a cabo en niños y adolescentes a los que se administró CLA a dosis de 3 g/día durante 6-12 meses ha demostrado que CLA también es bien tolerado.
- Para fines de evaluación del riesgo, si tenemos en cuenta el valor de NOAEL identificado en un estudio de toxicidad subcrónica en ratas y el valor de exposición de CLA en el hombre (3,4 y 6 g/día, durante 2 y 1 año, respectivamente) el margen de exposición es muy amplio situándose entre valores de 24 y 49, respectivamente). Este amplio margen de exposición existe igualmente en el caso de los niños tratados con CLA a dosis de 3 g/día durante 6 meses a un año.
- CLA 50:50 mezcla de isómeros no ha causado reacciones adversas graves o inesperadas tanto en estudios preclínicos como clínicos de significado toxicológico por lo que se concluye que es seguro y bien tolerado.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido en parte subvencionado por los Proyectos Ref. S-0505/AGRO/000153 (Comunidad de Madrid) y Consolider-Ingenio-2010 Ref. CSD2007-00063 (Ministerio de Educación y Ciencia). *Fun-C-Food*.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Hagan S, Mezel A. A subchronic 90-day oral rat toxicity study and in vitro genotoxicity studies with a conjugated linoleic acid product. Food Chem Toxicol 2003; 41: 1749-60.
2. Scimeca JA. Toxicological evaluation of dietary conjugated linoleic acid in male Fisher 344 rats. Food Chem Toxicol 1998; 36: 391-5.
3. Park Y, Albright KJ, Pariza MW. Effects of conjugated linoleic acid on long term feeding in Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 2005; 43: 1273-9.
4. Chin SF, Storkson JM, Albright KJ, Cook ME, Pariza MW. Conjugated linoleic acid is a growth factor for rats as shown by enhanced weight gain and improved feed efficiency. J Nutr 1994; 124: 2344-9.
5. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertum H, Thom E, Wadstein, J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. J Nutr 2000; 130: 2943-8.
6. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen KM, Fagertun H, Vik F, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1118-25.
7. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Fagertun H, Vik H, Gudmundsen O. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. J Nutr 2005; 35: 778-84.
8. Whigham LD, O'Shea M, Mohede ICM, Walaski HP, Atkinson RL. Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. Food Chem Toxicol 2004; 42: 1701-9.
9. Moreno B, López de la Torre M, Rubio MA. Estudio clínico observacional en personas con exceso de peso en tratamiento controlado con dieta y ejercicio asociados a la in-

gesta de productos lácteos con ácido linoleico conjugado durante 12 semanas. Rev Esp Obes 2007; 5: 236-43.

10. Lambert EV, Goedecke JH, Bluett K, Heggie K, Claassen A, Rae DE, et al. Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. Br J Nutr 2007; 97: 1001-11.
11. Whigham LD, Watras AG, Schoeller DA. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analyisis in humans. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1203-11.
12. Pariza MW. Persperctive on the safety and effectiveness of conjugated linolenic acid. Am J Clin Nutr 2004; 79 (Suppl.): 1132SS-1136S.
13. Moya M, Juste M, Carratalá F. Utilización del ácido linoleico conjugado en el niño y adolescente obesos. Acta Pediatr Esp (en prensa) 2007.
14. Bonet Serra B, Arribas MV, Quintanar Rioja A, Beltrán B, Iglesias-Gutiérrez E, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Effects of dietary conjugated linoleic acid supplementation on lipid profile and insulin resistance in obese children and adolescents. Br J Nutr (sometido a publicación) 2007.
15. Anadón A, Palou A, Pariza M, Serra M, Vilanova E, Echevarría J, et al. (2006). Post Launch Monitoring (PLM) de productos Naturlínea con Tonalín. Rev Esp Nutr Comun 2006; 12: 38-52.

Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y adolescente obesos*

M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

Hospital Universitario San Juan. Alicante

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad pediátrica tienen un ritmo creciente en los últimos 30 años y constituyen un firme antecedente de la obesidad del adulto. El ácido linoleico conjugado y concretamente el isómero t10-c12, 18:2 tiene una acción antiadipogénica demostrada en el adulto.

En el presente estudio prospectivo, observacional y comparativo con la situación básica, se analiza la disminución del índice de masa corporal relativo (IMCr) en una población de niños obesos a la que se ha administrado CLA. Se han incluido 71 pacientes (38, género femenino) y de los cuales 42 han terminado el estudio a los 8 meses. Todos ellos tuvieron un peso normal al nacimiento, y la edad de incorporación al estudio ha sido a los 11,3 ± 2,7 años. Todos ellos siguieron los procedimientos asistenciales de la Unidad de Nutrición, Crecimiento y Metabolismo y recibieron 3 g diarios de la mezcla de CLA en un soporte lácteo. Todos ellos tuvieron un IMCr (kg/m^2: kg p50/m^{2}p50 x 100) ≥ 121%.

Resultados. El IMCr inicial fue de 154,8 ± 22,4 % y tras 8 meses de 144,4 ± 21,7% (p = 0,003). La evolución de la circunferencia abdominal fue respectivamente de 92,1 ± 10,0 cm a 87,3 ± 16,4 cm (ns). Las determinaciones plasmáticas de glucosa, insulina (e índice de HOMA) tuvieron valores iniciales y finales de 93,1 ± 6,6 mg/dl y 87,4 ± 7,1 mg/dl y 13,3 ± 7,3 µU/ml y 14,2 ± 8,8 µU/ml, no siendo significativas estas diferencias.

En conclusión y a tenor de los resultados obtenidos en este estudio, en el que por su duración se ha superado el período inicial de buenos resultados, el CLA ha contribuido al efecto reductor del índice de masa corporal y, en menor grado, a la grasa visceral estimada indirectamente por la circunferencia abdominal. No se ha detectado ningún efecto clínico o bioquímico colateral.

Palabras Clave: Ácido linoleico conjugado (CLA); Infancia; Adolescencia; Obesidad.

ABSTRACT

Paediatric overweight and obesity has been increasing over the last 30 years and both constitute a firm precedent for adult obesity. CLA and particularly the t10-c12 18:2 isomer have an anti-adipogenic action shown in adults.

In paediatric and adolescent obesity, the present, prospective, observational and comparing with the initial situation study, a relative body mass index (rBMI) reduction has been analysed after CLA administration. 71 patients have been included, (38 females), of which only 42 concluded the study at 8 months from start. All of them had normal weight at birth and enrolment age was 11.3 ± 2.7 years. This implied the standard care of the Nutrition, Growth and Metabolism Unit, they were given daily 3 grammes of CLA in a dairy base. Their rBMI (kg/m^2: kgp 50/m^2 p50 x 100) was equal or greater than 121%.

Results. Initial rBMI was 154.8 ± 22.4% and after eight months was 144.4 ±21.7% (p=0.003). Abdominal circumference was respectively from 92.1 ± 10.0 cm to 87.3 ±16.4 cm (ns). Plasma values of glucose, insulin and subsequent HOMA index had initial and final values of 93.1 ± 6.6 mg/dl and 87.4 ±7.1 mg/dl and for insulin 13.3 ±7.3 uU/ml and 14.2 ± 8.8 uU/ml, not significant differences.

In conclusion and according to these results after a duration of 8 months which has overtaken the normal "honeymoon" period, CLA has contributed to a reduction in rBMI and to a lesser extent to the perivisceral fat, roughly estimated by abdominal circumference. No clinical side effects were detected.

Key Words: Linolic Acid Conjugated (CLA); Infancy; Adolescence; Obesity.

Correspondencia: Manuel Moya. Hospital Universitario San Juan. Alicante
e-mail: Manuel.Moya@umh.es
Recibido: Julio 2007
**Este artículo ha sido publicado en Rev Esp Pediatr 2007; 63: 453-7*

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):89-93

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad pediátrica tienen un ritmo creciente no sólo en el mundo occidentalizado sino también en el mundo en desarrollo. Dicho ritmo no parece que se controlará hasta la década de 2020 según las proyecciones de organizaciones científicas e internacionales. La edad pediátrica es el momento ideal para establecer las acciones de tipo preventivo y terapéutico, dada la persistencia de estas situaciones conforme el chico se convierte en adulto. Específicamente el tratamiento de la obesidad pediátrica está marcado por el poco éxito (20%) aunque se lleve a cabo en unidades especializadas y por un equipo multidisciplinar.

El uso del ácido linoleico conjugado (CLA) en pediatría puede estar fundamentado en su actividad antiadipogénica visceral claramente demostrada en la experimentación animal, así como en la prevención del síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular con origen ya en la niñez. Todo ello en el contexto de los efectos acompañantes a la ingestión de grasa trans. Los ácidos linoleicos constituyen un grupo de isómeros del octadienoico (linoleico, 18:2 n-6) y que se dan espontáneamente en algunos alimentos, especialmente en los lácteos que suponen el 60% de estas formas naturales. En ellas existe un predominio claro del isómero cis 9-trans 11 (ácido ruménico c9-t11, 18:2) y que supone hasta el 90% de los CLA naturales. El isómero t10-c12 al que se le adscribe la mayor capacidad modificadora metabólica está presente en cantidades mínimas (± 1%) en la leche y en las carnes como consecuencia de la acción de la c9-t10 isomerasa bacteriana propia del sistema gástrico de los rumiantes[1]. Sin embargo, las preparaciones comerciales producidas tras la isomerización del 18:2 n-6, suelen contener el ácido ruménico y el t10-c12 en una proporción similar (37%), pero también contienen t9-c11, t11-c13 en proporciones inferiores al 2%, ácidos grasos saturados (16:0, 18:0) 4-1% y oleico en 14%[2]. Posiblemente el resto esté integrado por ácidos trans puros siendo el más abundante el t11como en el caso de las mantequillas utilizadas con fines terapéuticos como se verá más adelante[3].

Efecto antiadipogénico. Se descubrió incidentalmente como consecuencia del estudio en animales (roedores) del efecto anticarcinogenético del CLA. El mismo grupo[4] confirmó que el isómero t10-c12 es el responsable de la reducción de la grasa corporal en el ratón. El siguiente hito importante en esta breve historia es el de la aplicación a humanos[5] y a partir de ese momento los estudios incluyendo los primeros resultados en pediatría[6]. El mecanismo a través del cual un ácido graso configurado como transcis ejerce su acción antiadipogénica no está totalmente esclarecido. El modelo propuesto por M W Pariza[7] es como sigue: la lipoprotein lipasa extracelular y activada por la apoC II, hidroliza los triacilgliceroles a ácidos grasos y glicerol pudiendo así ser absorbidos por el adipocito; una vez en el interior del mismo se produce la re-esterificación aumentando el contenido graso endocelular. La presencia de t10-c12 puede reducir la actividad de la lipoprotein lipasa en este tejido con la consiguiente merma en la incorporación al adipocito de los productos resultantes de la hidrólisis de los triacilgliceroles. El mecanismo íntimo podría estar relacionado con la inhibición de la expresión del gen PPAR γ-2 (*peroxysome proliferator-activated receptor* γ-2) que está involucrado en la síntesis de la lipoprotein lipasa. Además de esta importante acción el t10-c12 inhibe la diferenciación de preadipocitos a adipocitos[8] como consecuencia de una menor producción de RNA relacionada con la síntesis de la FAS *(fatty acid synthasa*) y con la aP2 (*adipocyte lipid binding protein*), enzimas claramente adipogénicas. Esta situación permite un marco propicio para que se favorezca la apoptosis de esta población celular. Todas estas experiencias han sido realizadas en el ratón o con líneas celulares procedentes del mismo. Los estudios de este tipo pero realizados con líneas y cultivo de preadipocitos humanos han sido menos frecuentes[9]. Otras acciones inicialmente atribuidas a la administración de CLA tales como la modificación de las lipoproteínas, propiedades antioxidantes, disminución de la tasa metabólica basal o sobre la respuesta inmune no van a ser comentadas ahora. En el presente trabajo se plantea la administración de CLA a un grupo de obesos, analizando la variación del IMCr al cabo de 8 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente muestra forma parte de un estudio prospectivo, observacional comparativo con la situación basal, que comprende pacientes mayores de 5 años con un IMCr superior al 121% y sin otras patologías conocidas. La intervención dietética consistió en la instauración de una dieta hipocalórica (1.000-1.200 kilocalorías/día) y la administración de tres gramos diarios de CLA en forma de productos lácteos enriquecidos, los líquidos conteniendo 1,5 g por cada 250 ml y menos frecuentemente yogures conteniendo también 1,5 g por unidad de 125, la unidad de 200 g contiene casi el doble de grasa por lo que fue desaconsejada. Paralelamente se sometieron a las pautas habituales de tratamiento de la obesidad de la Unidad de Nutrición, Crecimiento y Metabolismo de este Servicio.

Las visitas siguientes se realizaron con una periodicidad de 4-6 semanas incluyendo en cada una, una encuesta dietética (día anterior), de actividad física y estilo de vida (semana anterior) y las mediciones auxológicas: peso, talla y perímetros de cintura y cadera. Igualmente se determinó la tensión arterial, todo ello fue realizado por la misma persona y con el mismo aparataje en las distintas visitas. En todos ellos se valoró el (IMCr = kg/m^2 / kg p50/m^2 p50 *100; SP ≥ 111; OB ≥ 121) y el Z score del mismo. La glucemia, c-péptido, insulina e índice de HOMA fueron valorados inicial y finalmente.

Se incluyeron 71 pacientes (38 fem., 33 masc.) de los cuales 16 abandonaron el estudio y de los 55 restantes 42 han completado el estudio hasta los 2 meses y 36 ya han cumplido más de 8 meses de administración de CLA en el momento actual. Se trata de un grupo todos ellos con un peso normal al nacimiento (media 3,41 ± 0,45 kg) y con una edad media de incorporación al estudio de 11,3 ± 2,7 años. La edad media de inicio de la obesidad fue a los 4,4 años. En el 54% de los pacientes que iniciaron el estudio el rendimiento escolar era malo.

RESULTADOS

El IMC de 50 padres y de 58 madres estuvo en el intervalo de obesidad igual o superior a 30 kg/m^2 .

El IMCr inicial de los pacientes fue de 153,6%. En la figura 1 se muestra la evolución del IMCr a los 8 m con una tendencia descendente del mismo. En la figura 2 aparecen los datos iniciales y finales del grupo de 36 que ha completado el estudio hasta los 8 meses. El descenso del IMCr en más de 10% es clínica y estadísticamente significativo (p = 0,003).

Los datos de la evolución del percentil de la cintura (Fig. 3) muestran que estos mismos pacientes tuvieron una clara tendencia descendente, pero debido a la escasa precisión que ofrece este parámetro no permite más comentarios. Las determinaciones bioquímicas (Tabla 1) estuvieron dentro de lo normal y ninguno de los pacientes presentó al completo el síndrome de resistencia a la insulina (SRIn) y sólo en tres ocasiones se han detectado insulinemias basales en torno a 20 mU/l. Aunque los valores medios de ALT (26,1 IU/l) se encontraban dentro del intervalo de normalidad en siete pacientes se demostró una elevación de al menos 2 x N secundaria a una esteatosis hepática comprobada ecográficamente. En dos de ellos se efectuó una biopsia hepática percutánea que mostró datos sugestivos de esteatohepatitis. En todos los pacientes se valoró el crecimiento a tenor de su estadio puberal, siendo la velocidad de crecimiento al final de este período de un año de 5,1 cm/año con un intervalo de 4,9 - 9,0 cm/año. La aceptación y tolerancia digestiva a lo largo de este período ha sido excelente, y se mantuvo un ritmo intestinal normal con 1-2 deposiciones al día.

DISCUSIÓN

Algunas consideraciones acerca del uso de CLA en pediatría merecen realizarse. En nuestro estudio previo[6] también con un aporte diario de 3 g repartidos en dos tomas de derivados lácteos pero de duración de 4 meses y con revisiones mensuales lo que ha permitido un control más estricto, siendo este resultado anticipatorio. Al final de los 4 meses los valores de IMCr eran significativamente distintos con respecto a los de inicio. En este sentido y por la cortedad del estudio que podría englobar el período de luna de miel inicial que sigue a nuevos planes terapéuticos es por lo que

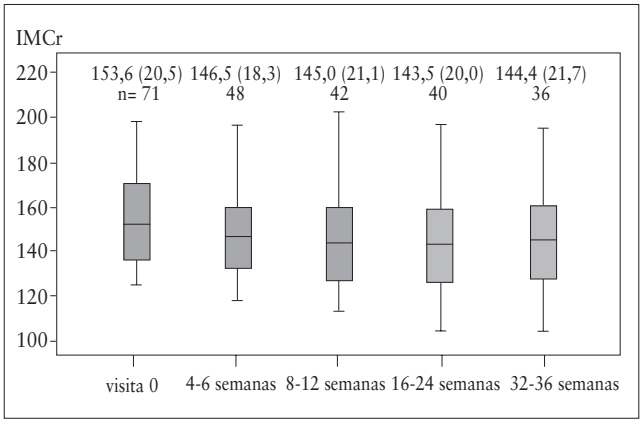

FIGURA 1. Obesidad pediátrica. CLA. Evolución IMCr.

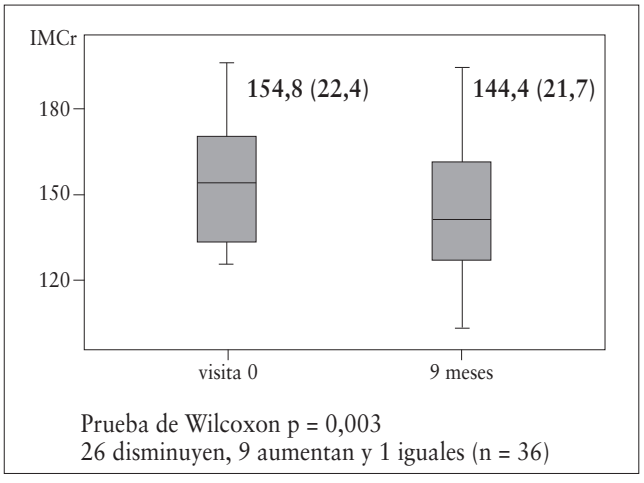

FIGURA 2. Obesidad pediátrica. CLA. Comparación del grupo final con su IMCr inicial.

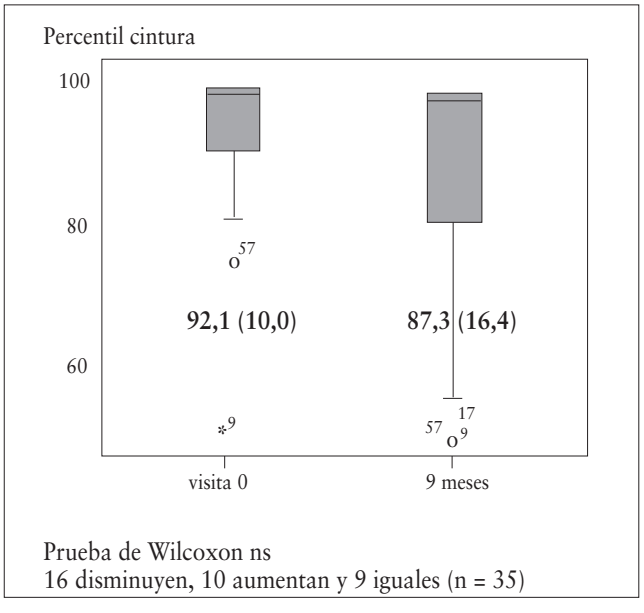

FIGURA 3. Obesidad pediátrica. CLA. Comparación del grupo final con su perc. cint. inicial.

TABLA 1. Obesidad pediátrica. CLA

	Basal (n= 59) m (SD)	8 meses (n = 10) m (SD)
Insulina (µU/ml)	13,3 (7,3)	14,2 (8,8)
Glucosa (mg/dl)	93,1 (6,6)	87,4 (7,1)
Homa	3,0 (1,8)	3,0 (1,8)

se decidió abordar un estudio a más largo plazo que al menos duplicase ese período. En este estudio de corta duración el control bioquímico inicial y el final no mostraron ninguna diferencia significativa. En el presente estudio la glucemia, insulinemia y C-péptido tampoco mostraron diferencias entre los valores de inicio y finales.

Otro dato a destacar y también en concordancia en los dos estudios es la resistencia a cambiar el estilo de vida, por ejemplo, los pacientes de ambos grupos siguieron con el mismo número de horas semanales de TV/ordenador y de actividad física. Esta última sí se vio algo aumentada en aquellos que mejoraron su IMCr. En el presente estudio y a pesar de la reforzada insistencia acerca de la actividad física que siempre ha sido recomendada en concordancia con la edad del chico y al IMCr, solamente en unos pocos la incrementaron de manera sostenida a lo largo del año.

La utilización del CLA en el marco del tratamiento de la obesidad humana se inicia a principios de esta década y merced a los datos del *Scandinavian Clinical Research*[11] que tras el estudio con Dexa de 60 pacientes afectos de sobrepeso y obesidad y tratados con este conjunto de isómeros concluyen "que el CLA puede reducir la masa grasa corporal en humanos" y ya indican que no existiría relación dosis/respuesta por encima de ingestiones de 3,4 g/día. A partir de ese momento una serie de estudios se han realizado en muestras de obesos e incluso en sujetos no obesos[12], en éstos y a partir de cantidades superiores a 1,8 g/día se produce una reducción de grasa corporal y esto también acontece en grupos de atletas y en personas de distinto género. Más recientemente y dentro del mismo grupo noruego, Gaullier[13], en un seguimiento durante dos años de 134 pacientes adultos afectos de sobrepeso sin comorbidades y tras la utilización de Dexa observa cómo la masa grasa corporal decrece en los dos grupos que han tomado CLA frente al grupo placebo, pero ello sin que se produzca ningún cambio ni en el peso ni en el IMC.

El cuidadoso análisis de efectos adversos muestra la seguridad de la administración pero resulta recomendable controlar los niveles de ALT y especialmente de insulina plasmática como veremos a continuación. En este sentido el jalón más importante, una vez pasadas las experiencias iniciales, es el ofrecido por Noone y cols.[14]. Allí se ve cómo cantidades de 3 g/día aportadas durante 8 semanas no modifican ni los niveles de glucosa ni los de insulina y las variaciones en los niveles de leptina no pueden ser atribuidos al CLA como era de esperar.

Hoy se sabe que los estudios con el clamp euglicémico hiperinsulinémico inicial y final es el mejor método para la valoración de la resistencia a la insulina[15]. Otro aspecto digno de mención es el estudio de los efectos específicos de cada isómero para conocer los efectos sobre el perfil lipídico[16].

La obesidad en las etapas pediátricas, además de los negativos aspectos clínicos de ese momento, tiene dos graves inconvenientes, uno su continuidad al pasar a la edad adulta y dos, la extrema dificultad de su tratamiento. Por ello, cualquier tipo de apoyo o ayuda terapéutica es siempre bienvenido. El hecho de una reducción de la masa grasa corporal[13] o de la recuperación de la masa magra[17] son probablemente los aspectos más motivadores de nuevas investigaciones con un diseño distinto que incorpore duración y tamaño mejor dimensionados. Además y teniendo en cuenta los posibles efectos colaterales de los isómeros acompañantes la utilización de mezclas más puras sea otro dato a tener en cuenta. La obesidad es siempre un fracaso de las acciones preventivas y quizá en esos momentos que anteceden y que tan desapercibidos pueden pasar es donde haya que utilizar todos los medios racionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bauman DE, Baumgard LH, Corl BA, Griinari JM. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants. Proceedings American Soc Animal Sci 1999; E31: 1-15.
2. Gaullier JM, Berven G, Blankson H, Gudmunsen O. Clinical trials support a preference for using CLA preparations enriches with two isomers rather than four isomers in human studies. Lipids 2002; 37: 1019-25.
3. Desroches S, Chouinard PY, Galibois I, Corneau L, Delisle J, Lamarche B. Lack of effect of dietary conjugated linoleic acids naturally incorporated into butter on the lipid profile and body composition of overweight and obese man. Am J Clin Nutr 2005; 82: 309-19.
4. Park Y, Stockson IM Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans 10-cis12 of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. Lipids 1999; 34: 235-41.
5. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjets. Brit J Nutr 2002; 88: 243-51.
6. Moya M, Juste M. Conjugated linoleic acid in obesity treatment. Seinap.org. Bol E Nutr Alim Pediatr 2005 (3): 8.
7. Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. Am J Clin Nutr 2004; 79 (suppl.): 1132-6.
8. Kang K, Liu W, Albright KJ, Park y, Pariza MW. Trans 10 – cis 12 CLA inhibits differenciation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR-gamma expression. Biochem Biophys Res Commun 2003; 303: 795-9.

9. Brown JM, Boysen MS, Jensen SS. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR gamma signalling by CLA in human preadipocytes. Lipid Res 2003; 44: 1287-300.
10. Moya M. Aspectos relativos a la prevención y tratamiento de la obesidad infantil. ULPGC. Cursos a distancia 2006.
11. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom F, Wadstein J, Gusmunsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. J Nutr 2000; 130: 2943-8.
12. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulo A. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. J Nutr Biochem 2001; 12: 585-94.
13. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, Gudmunsen O. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy overweight humans J Nutr 2005; 135: 778-84.
14. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effects of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjets. Brit J Nutr 2002; 88: 243-51.
15. Syvertsen C, Halse J, Hoivic HO, Gaullier JM, Nurminiemi M, Kristiansen K, Einerhand A, O´shea M, Gudmundsen O. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight obese. Int J Obes (Lond) 2006; (Epub ahead of print).
16. Toomey S, McMonagle J, Roche HM. Conjugated linoleic acid: a functional nutrient in the different pathophysiological components of the metabolic syndrome? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9 (6): 740-7.
17. Kamphuis MM, Lejeune MP, Savis WH, Westerterp-Plantenga MS. The effect of conjugated linoleic acid after weight loss on body weight regain, body composition and resting metabolic rate in overweight subjets. Int J Obes Relat Metab Dsord 2003; 27: 840-7.
18. Moya M, Juste M, Cortés E, Carratala F. Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y adolescente obesos. Rev Esp Pediatr 2007; 63: 453-7.

Efectos del yogur enriquecido con isómeros del ácido linoleico conjugado, sobre resistencia a la insulina en adolescentes obesos

B. Bonet Serra[1,2], A. Quintanar Rioja[1], M. Viana Arribas[3], E. Iglesias-Gutiérrez, G. Varela-Moreiras[3]

[1]Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. [2]Facultad de Medicina. [3]Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU

RESUMEN

El incremento en la incidencia de obesidad es uno de los problemas sanitarios más relevantes en los países en desarrollo. La resistencia a la insulina juega un papel clave en las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. Son pocas las intervenciones que permitan, de forma eficaz, reducir el peso corporal y las alteraciones metabólicas como consecuencia de la misma.

Objetivos. Los objetivos del presente trabajo fueron determinar si la administración de una mezcla de isómeros de ácido linoleico conjugado (CLA) reduce el peso corporal y mejora la resistencia a la insulina en adolescentes obesos.

Diseño experimental. Se llevó a cabo un estudio doble ciego, caso-control, donde se estudiaron 39 pacientes adolescentes obesos, a los cuales de forma aleatoria se les administró diariamente 200 g de yogur líquido suplementado con 3 g de CLA, o placebo, durante 16 semanas.

Se determinó el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), colesterol total en plasma y en HDL, insulina, glucosa, adiponectina, así como el índice de resistencia a la insulina (HOMA), antes del inicio de la ingesta, al finalizar, y tras un periodo sin la suplementación.

Resultados. No se observaron diferencias significativas en el peso, talla, IMC, colesterol total y en HDL, y adiponectina, entre el grupo suplementado con CLA y el grupo placebo, ni al inicio del estudio, durante y tras el tratamiento. Tras 16 semanas de de suplementación con CLA, los niveles de glucosa plasmática y el índice de resistencia a la insulina (HOMA) se redujeron comparado con el grupo placebo ($p < 0,05$).

Conclusión. En adolescentes obesos, la administración de CLA disminuye el índice de resistencia a la insulina, independientemente de los cambios en el peso y en el IMC.

Correspondencia: Dr. B. Bonet. Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón.
C/ Budapest 1. Alcorcón 28922, Madrid.
E-mail: bbjbonet@fhalcorcon.es
Recibido: Diciembre 2007
Rev Esp Pediatr 2008;64(1):94-100

Palabras clave: Obesidad; Resistencia a la insulina; Diabetes; Ácido linoleico conjugado.

ABSTRACT

Increase in the incidence of obesity is one of the most relevant health care problems in the developing countries. Insulin resistance plays a key role in obesity associated metabolic disorders. There are few interventions that make it possible to effectively reduce body weight and metabolic disorders that occur as a consequence of it.

Objectives: This present study aimed to determine if the administration of a mixture of conjugated linoleic acid (CLA) isomers reduces body weight and improves insulin resistance in obese adolescents.

Experimental design. A double blind, case-controlled, study was conducted in which 39 obese adolescent patients were studied. Daily, they were randomly administered 200 g of liquid yogurt supplemented with 3 g of CLA, or placebo, for 16 weeks.

Weight, height, body mass index (BMI), total cholesterol in plasma and in HDL, insulin, glucose, adiponectin and insulin resistance index (HOMA) were measured before the onset of intake, at completion, and after a period without supplementation.

Results: No significant differences were observed in weight, height, BMI, total cholesterol and in HDL and adiponectin between the group supplemented with CLA and the placebo group at the onset of the study, during and after the treatment. After 16 weeks of supplementation with CLA, the plasma glucose levels and insulin resistance index (HOMA) were reduced compared with the placebo group ($p < 0.05$).

Conclusion. In obese adolescents, administration of CLA decreases the insulin resistance index, independently of weight changes and BMI changes.

Key Words: Obesity; Insulin resistance; Diabetes; Conjugated linoleic acid.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la obesidad infantil en la sociedad actual se ha ido incrementando de forma alarmante afectando al 15% de la población, además del incremento visible de la incidencia[1-2]. Este hecho adquiere mayor relevancia, si consideramos que un porcentaje elevado de estos niños obesos serán adultos obesos[3-4] y, por lo tanto, las alteraciones metabólicas y hormonales presentes en estos niños presumiblemente se mantendrán durante muchos años. La obesidad está asociada a numerosas alteraciones metabólicas y hormonales, como son la elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos, disminución del colesterol de las HDL, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina entre otras[5-8]. Todas estas alteraciones se han incluido en el denominado síndrome metabólico, proceso asociado con un elevado riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2, dos de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países occidentales.

A pesar de las consecuencias de este incremento en la obesidad infantil, en la práctica clínica no se dispone de estrategias no farmacológicas que ayuden a disminuir el peso y la resistencia a la insulina asociada a la obesidad. Las dietas hipocalóricas y el incremento de la actividad física son medidas fáciles de prescribir, pero muy difíciles de seguir.

Recientemente se han incorporado en distintos productos alimentarios una mezcla de isómeros estructurales y geométricos del ácido linoleico conjugado (CLA). Estos compuestos presentan efectos anti-inflamatorios, favorecen la reducción del peso corporal, así como la pérdida de masa grasa[9,10]. En animales experimentales, dichos compuestos también aumentan la sensibilidad a la insulina[9,10], si bien estos resultados no han sido confirmados en humanos, donde los resultados han variado desde ausencia de efectos sobre la resistencia a la insulina a un aumento en la misma[11-13], dependiendo dichas diferencias de la mezcla de isómeros utilizadas y de las condiciones basales de los individuos estudiados. Poco se conoce de los efectos de la administración de CLA en niños y adolescentes obesos, a pesar de ser una de las poblaciones que podrían obtener un mayor beneficio con la administración de productos dietéticos que faciliten la pérdida de peso y pudieran disminuir la resistencia a la insulina.

Es evidente que cualquier intervención, a través de cambios en la dieta, que pueda modificar los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2, podrían tener una gran repercusión clínica.

En el presente estudio quisimos determinar si la administración durante 16 semanas de 3 g/día de CLA a adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina favorece la pérdida de peso, mejora el perfil lipídico y aumenta la sensibilidad a la insulina.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se llevó a cabo un estudio doble ciego, caso-control, incluyendo 39 pacientes obesos que eran seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica de la Fundación Hospital Alcorcón por obesidad, excluyendo a aquellos que presentaron causas secundarias de obesidad. Todos los pacientes seleccionados participaban en terapia de grupo para el tratamiento de la obesidad que se realiza de forma rutinaria en nuestra institución[14]. Con dicha terapia los niños y sus familias reciben charlas sobre dieta, ejercicio, y sobre las trasgresiones dietéticas que conducen a la ganancia de peso. Todos los pacientes incluidos en el presente estudio tenían un índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 95% para su edad y sexo, por lo que podrían considerarse obesos. Se tomó como referencia las Curvas y Tablas de Crecimiento elaboradas por el Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbegozo[15].

Los pacientes fueron divididos de forma aleatoria en dos grupos, uno recibió diariamente, durante 16 semanas, dos envases de 100 g de yogur líquido suplementado con CLA (TonalinR, Naturlínea, Central Lechera Asturiana, España), con una ingesta total diaria de 3 g de CLA; en este grupo se incluyeron 20 pacientes (13 niñas y 7 niños) y otro grupo de 19 pacientes (13 niñas y 6 niños) recibió el mismo yogur sin ninguna suplementación (yogur líquido desnatado).

Tanto el yogur suplementado con CLA como el que no poseía suplementación fueron entregados en envases similares, de forma que el paciente no sabía si estaba tomando CLA o placebo.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos de la FHA, con el correspondiente consentimiento informado firmado por los padres de todos los pacientes incluidos en el estudio.

A todos ellos se les realizó un registro dietético y un cuestionario de actividad física al inicio del estudio (semana 0) y la última semana de recibir tratamiento (semana 16)[16-18]. Se realizaron tres extracciones de sangre, una al comienzo del estudio, antes de la administración del yogur, la segunda extracción se realizó a las 16 semanas de haber iniciado el estudio y finalmente se llevó a cabo una tercera extracción a las 16 semanas de haber finalizado la ingesta de CLA o placebo, es decir, a la semana 32 del estudio.

ANALÍTICA DE SANGRE

Las extracciones de sangre se llevaron a cabo tras 12 horas de ayuno, siendo recogida en tubos que contenían EDTA (1 mg/ml). Posteriormente, la sangre fue centrifugada y el plasma almacenado a -40º C en diferentes alícuotas que fueron posteriormente utilizadas para la determinación de los diferentes parámetros metabólicos y hormonales.

La insulina y la adiponectina fueron determinadas utilizando ELISAS (Mercodia, Uppsala, Sweden), la glucosa,

TABLA 1. Parámetros antropométricos de los pacientes estudiados

		CLA (n = 20)	Placebo (n = 19)
Edad (años)		13 (8-19)	14 (11-17)
Talla (cm)	Pre	160,0 (132,0-179,5)	158,0 (141,0-175,0)
	Post	161,0 (134,0-180,0)	158,7 (143,0-175,5)
	Lavado	163,9 (140,2-180,0)**	165,5 (152,5-176,0)*
Peso (kg)	Pre	79,9 (46,1-127,5)	78,2 (46,8-116,0)
	Post	75,4 (45,7-128,6)*	77,9 (47,9-117,4)*
	Lavado	82,5 (49,6-128,0)	86,4 (60,3-117,5)
IMC (kg/m^2)	Pre	30,2 (24,0-39,6)	31,0 (23,5-41,0)
	Post	30,1 (23,1-39,7)**	29,2 (23,4-39,6)*
	Lavado	30,8 (25,0-39,5)	31,4 (23,9-39,6)
IMC (Z-score)	Pre	4,3 (2,9-9,1)	4,0 (1,9-9,2)
	Post	3,6 (2,3-9,1)	4,0 (1,3-8,4)
	Lavado	4,0 (2,1-9,2)	3,4 (1,1-8,6)
% grasa	Pre	37,2 (33,0-41,8)	38,0 (33,0-41,8)
	Post	40,5 (34,7-42,8)	42,8 (33,9-43,0)
	Lavado	39,5 (31,6-41,0)	40,0 (32,0-41,9)

*Los resultados se expresan como mediana y el rango. IMC: Índice de masa corporal. Pre: muestra obtenida antes del inicio de la administración de CLA o placebo. Post: muestra obtenida la última semana de ingesta de CLA o placebo; Lavado: muestra obtenida a las 16 semanas de haber cesado la ingesta de CLA o placebo. *Muestra las diferencias entre los distintos valores a lo largo del estudio en un mismo grupo. *p < 0,05; **p < 0,01.*

el colesterol total, el colesterol de HDL y los triglicéridos utilizando métodos colorimétricos (Glucose God-Pad Enzymatic Colorimetric test Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) para la glucosa y Enzymatic Trinder Method (Menarini Diagnostics, Florence, Italy), para los triglicéridos y el colesterol], el colesterol de las LDL se calculó utilizando la fórmula de Friedelwald. El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la proteína transportadora de los factores de crecimiento similares a la insulina 3 (IGFBP-3) fueron determinados mediante ELISA (Demeditec, Kiel, Germany). La resistencia a la insulina se calculó utilizando la fórmula HOMA (Resistencia a la insulina = (Glucosa x insulina/22,3)[19].

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de las variables se determinó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados se expresan como la medina y el rango, cuando las variables no se ajustaron a una distribución normal, y como la media y desviación estándar, cuando éstas sí se ajustaron a la distribución normal. A lo largo del estudio, las diferencias entre los dos grupos se analizaron utilizando la T de Student cuando las muestras siguieron una distribución normal y se utilizó la prueba de Mann-Whitney, cuando las variables no siguieron una distribución normal. Los cambios observados en las diferentes variables a lo largo del estudio (Semanas 0, 16 y 32), dentro de un mismo grupo, se analizaron utilizando la prueba de Wilcoxon. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando la p alcanzó un valor menor de 0,05. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows.

RESULTADOS

Parámetros antropométricos

En ambos grupos (CLA y Placebo), la mediana correspondiente al sexo, peso, talla, el IMC y el z-score, fue similar a lo largo de los 3 puntos del estudio (semans 0, 16 y 32) (Tabla 1). La mediana de la talla, como era de esperar, aumentó significativamente en ambos grupos tras 32 semanas. Se observó una reducción del peso y del IMC tras las 16 semanas de tratamiento en ambos grupos (Tabla 1).

Ingesta calórica y actividad física

Tanto al inicio del estudio como tras 16 semanas de tratamiento con CLA o placebo, la ingesta calórica y la distribución de la energía en los diferentes macronutrientes fue similar entre los grupos. Tampoco se observaron diferencias entre ellos en el grado de actividad física realizada (Tabla 2). Sólo se observó un incremento en el porcentaje de energía derivado de los lípidos, en el grupo suplementado con CLA, tras 16 semanas de tratamiento, comparado con el valor al inicio del estudio.

Parámetros metabólicos y hormonales

Durante el estudio no se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y colesterol

TABLA 2. Ingesta calórica, porcentaje en la distribución de calorías y horas de actividad física realizada diariamente en niños con y sin tratamiento con CLA

		CLA (n = 20)	Placebo (n = 19)
Energía (MJ/d; kcal/d)	Pre	8,8 (4,5-14,0) 2.113 (1.073-3.355)	9,8 (5,4-13,0) 2.341 (1.304-3.119)
	Post	8,4 (4,7-10,3) 2017 (1.125-2.474)	8,0 (4,7-18,1) 1915 (1.130-4.324)
Carbohidratos (% de energía ingerida)	Pre	40,1 (22,0-50,0)	39,1 (29,8-45,6)
	Post	41,4 (23,5-49,4)	41,1 (32,2-60,0)
Lípidos (% de energía ingerida)	Pre	36,0 (24,0-61,0)	39,6 (33,8-46,2)
	Post	37,4 (32,5-57,2)*	38,5 (22,5-44,9)
Proteínas (% de energía ingerida)	Pre	18,2 (14,0-25,0)	16,4 (13,4-21,1)
	Post	16,6 (13,3-23,2)	17,1 (12,7-20,6)
Ejercicio (horas/semana)	Pre	5,5 (2,0-17,5)	5,4 (2,0-15,9)
	Post	5,0 (3,5-8,0)	4,4 (2,0-16,9)

*Los resultados se expresan como mediana y el rango. IMC: Índice de masa corporal. Pre: muestra obtenida antes del inicio de la administración de CLA o placebo. Post: muestra obtenida la última semana de ingesta de CLA o placebo; Lavado: muestra obtenida a las 16 semanas de haber cesado la ingesta de CLA o placebo. *Muestra las diferencias entre los distintos valores a lo largo del estudio en un mismo grupo. *p < 0,05; **p < 0,01.*

en HDL entre los niños tratados con CLA o placebo (Tabla 3), si bien los pacientes tratados con CLA presentaron unos niveles de triglicéridos en plasma ligeramente superiores a los del grupo control (Tabla 3). También se observó una disminución en la concentración plasmática de colesterol en las HDL, siendo esto un fenómeno común a los pacientes tratados con CLA y con placebo (Tabla 3).

Al igual que sucede con los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, al inicio del estudio, los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y adiponectina, así como el índice de resistencia a la insulina (HOMA), fueron similares en ambos grupos (Tabla 3). Sin embargo destaca un comportamiento diferente con el tratamiento, ya que los pacientes que recibieron CLA mostraron una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa y una reducción en el HOMA (Tabla 3), efecto que no se observó en el grupo que recibió tratamiento con placebo (Tabla 3). Cuando se analizó la diferencia entre los valores de glucosa, insulina y el HOMA al inicio del estudio, y los hallados tras 16 semanas de tratamiento con CLA o placebo se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la glucosa y el HOMA (Tabla 3). En el grupo tratado con CLA todos los parámetros recuperaron el valor inicial a las 16 semanas de haber finalizado la suplementación con CLA (Tabla 3).

Para determinar los efectos de la suplementación con CLA sobre los factores de crecimiento determinamos los niveles plasmáticos de IGF-1 e IGFBP-3 a lo largo del estudio, no observando ninguna diferencia significativa entre ambos grupos y con respecto al valor basal (Tabla 4). También se determinaron los valores de las transaminasas (GPT y GOT), no observándose diferencias entre el grupo tratado con CLA y el grupo placebo (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los presentes resultados ponen de manifiesto por vez primera, en adolescentes obesos, que la administración de 3 g/día de una mezcla de isómeros de CLA, durante un periodo de 16 semanas, desciende de forma significativa los niveles plasmáticos de glucosa, así como el índice de resistencia a la insulina. A pesar de que la administración de CLA dio lugar a una disminución en los niveles plasmáticos de insulina, esta diferencia no alcanza valores estadísticamente significativos. Estos resultados nos sugieren que este tratamiento podría ser empleado como una herramienta para mejorar algunas de las complicaciones asociadas a la obesidad, como es la resistencia a la insulina, condición asociada a un mayor riesgo de desarrollo de Diabetes tipo 2, arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular[20-22]. Es conveniente destacar que esta herramienta nutricional ha sido muy bien aceptada por los pacientes, no observándose ningún efecto adverso sobre la función hepática o sobre diferentes factores relacionados con el crecimiento.

El efecto de la ingesta de CLA sobre la resistencia a la insulina no parece estar relacionada con la disminución del peso corporal, o con cambios en el ejercicio físico realizado en el periodo del estudio, ya que la disminución del peso corporal y del IMC fue similar a la observada en el grupo placebo, no encontrando tampoco diferencias en el tiempo dedicado a la actividad física entre ambos grupos. El hecho de que cuando se detuvo la administra-

TABLA 3. Parámetros metabólicos en niños con y sin tratamiento con CLA

		CLA (n = 20)	Placebo (n = 19)
Triglicéridos (mg/dl)	Pre	110,8 (65,9)	85,7 (53,1)
	Post	117,7 (59,5)	87,8 (33,2)
	Δ	4,6 (33,8)	4,3 (45,0)
	Lavado	97,8 (56,3)	72,9 (32,9)
Colesterol (mg/dl)	Pre	164,4 (27,1)	156,5 (30,8)
	Post	157,4 (23,7)	153,6 (25,0)
	Δ	-6,7 (18,6)	-6,1 (22,3)
	Lavado	165,2 (23,5)	146,1 (28,9)
HDL-Colesterol (mg/dl)	Pre	59,9 (11,3)	62,6 (12,5)
	Post	55,6 (11,3)*	57,0 (10,8)**
	Δ	-3,4 (6,2)	-4,6 (6,2)
	Lavado	56,6 (10,3)	55,8 (9,3)
LDL-Colesterol (mg/dl)	Pre	86,8 (25,2)	80,1 (21,9)
	Post	78,4 (19,7)	80,3 (21,9)
	Δ	-6,9 (17,5)	-2,4 (15,1)
	Lavado	89,3 (25,2)	75,9 (24,0)
Glucosa (mg/dl)	Pre	91,3 (8,4)	89,5 (8,5)
	Post	87,2 (6,4)*	91,9 (6,6)+
	Δ	-4,4 (8,6)	2,6 (9,3)+
	Lavado	92,9 (7,0)	93,3 (15,5)
Insulina (mU/l)	Pre	15,1 (6,3)*	15,0 (6,0)
	Post	13,6 (5,3)	14,9 (5,8)
	Δ	-1,9 (4,9)	-0,1 (4,2)
	Lavado	15,7 (4,9)	14,5 (6,3)
IRI (HOMA)	Pre	3,5 (1,7)	3,2 (1,6)
	Post	2,9 (1,3)*	3,3 (1,6)
	Δ	-0,6 (1,2)	-0,1(1,0)+
	Lavado	3,5 (1,3)	3,5 (2,2)
Adiponectina (µg/ml)	Pre	9,6 (3,6)	10,0 (3,9)
	Post	8,9 (3,3)*	8,7 (3,3)*
	Δ	-0,3 (1,8)	-0,9 (2,5)
	Lavado	9,7 (3,2)	10,6 (4,1)

*Los resultados se expresan como la media y la desviación estándar. Pre: muestra obtenida antes del inicio de la administración de CLA o placebo. Post: muestra obtenida la última semana de ingesta de CLA o placebo; Lavado: muestra obtenida a las 16 semanas de haber cesado la ingesta de CLA o placebo. Δ: muestra las diferencias entre los valores hallados tras 16 semanas de ingesta de CLA o placebo con las halladas al inicio del estudio, previo a la intervención. *: muestra las diferencias entre los distintos valores a lo largo del estudio en un mismo grupo. *p<0,05; **p<0,01. +muestra las diferencias entre el grupo que ingirió yogur suplementado con CLA y el grupo placebo. +p < 0,05.*

ción de CLA durante el periodo de lavado (16 semanas), el índice de resistencia a la insulina y los valores de glucemia volvieron a los valores iniciales, confirma que este fenómeno es secundario a la administración de CLA. El efecto del CLA sobre la resistencia a la insulina en adolescentes obesos que observamos en este estudio, está en discordancia con datos obtenidos por otros autores en adultos con Diabetes tipo 2, donde la administración de CLA incrementa la resistencia a la insulina[12,13]. Estas diferencias podrían ser debidas a diversos factores, como la diferente composición de isómeros del CLA utilizadas, que difiere de la utilizada en nuestro estudio, variando, según la composición de isómeros utilizados, el incremento o disminución de la resistencia a la insulina. También, las condiciones de los pacientes podrían afectar a los resultados, dado que en los estudios realizados a pacientes ya con Diabetes tipo 2 no se observó ningún efecto de la administración de CLA sobre la resistencia a la insulina. La administración de CLA podría ser efectiva sobre las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad en una fase precoz del proceso, como serían la infancia y la adolescencia, y podría no tener efecto en un proceso más avanzado, cuando las

TABLA 4. Factores de crecimiento y transaminasas en niños con y sin tratamiento con CLA

		CLA (n = 13)	Placebo (n = 12)
GPT	Pre	15,5 (6,1)	17,9 (23,4)
	Post	19,4 (13,5)	28 (59,8)
	Lavado	19,2 (11,9)	28,4 (46,6)
GOT	Pre	23,9 (7,6)	21,7 (12,8)
	Post	22,2 (7,6)	24,6 (23,9)
	Lavado	22,7 (5,6)	25,9 (5,6)
IGF-1 (ng/ml)	Pre	204,4 (102,1)	175,5 (61,1)
	Post	186,1 (87,8)	150,6 (43,4)
	Lavado	171,5 (84,3)	170,5 (111,7)
IGFBP-3 (ng/ml)	Pre	3,1 (0,6)	3,4 (0,4)
	Post	3,2 (0,5)	3,1 (0,4)
	Lavado	3,2 (0,3)	3 (0,4)

Los resultados se expresan como la media y la desviación estándar. Pre: muestra obtenida antes del inicio de la administración de CLA o placebo. Post: muestra obtenida la última semana de ingesta de CLA o placebo; lavado: muestra obtenida a las 16 semanas de haber cesado la ingesta de CLA o placebo.

reservas pancreáticas ya se han deteriorado, como sucede en la Diabetes tipo 2.

El o los mecanismos responsables de la disminución de la resistencia a la insulina observada no pueden ser elucidados con el presente diseño experimental, aunque podrían ser debidos a cambios en la composición lipídica de las membranas como consecuencia de la incorporación de una mayor cantidad de isómeros del ácido linoleico conjugado, dado que la composición lipídica de la membrana celular afecta la sensibilidad de las células a la insulina[23-25].

Los efectos de la administración de CLA sobre el índice de resistencia a la insulina, aunque pequeños, podrían tener una gran relevancia clínica, ya que una reducción en la resistencia a la insulina podría retrasar el desarrollo de Diabetes tipo 2[26-28]. Algunos estudios muestran cómo pequeños cambios en el estilo de vida, que llevan asociados un modesto descenso en el peso corporal y en los niveles de glucemia, retrasan de forma considerable el desarrollo de la Diabetes tipo 2[26-28]. Y lo que es incluso más relevante es el hecho de que estas diferencias se consiguen con pequeñas modificaciones en la dieta y no a través de la acción farmacológica.

La administración de CLA durante 16 semanas, a adolescentes obesos, no facilitó la pérdida de peso comparado con la reducción hallada en el grupo placebo. Es posible que esto sea debido a que ambos grupos estaban sometidos a terapia de grupo para la obesidad. Esta forma de intervención, desarrollada en la Fundación Hospital Alcorcón, favorece la pérdida de peso[14], por lo que es posible que esta intervención pudiera enmascarar los efectos del CLA sobre la pérdida de peso. Además, estudios previos realizados por otros autores en adultos ponen de manifiesto que, para favorecer la pérdida de peso, se necesita un tratamiento más prolongado[29] ya que cuando los tratamientos son más cortos, sólo parecen beneficiar a los pacientes con sobrepeso[30], no con obesidad, como tiene lugar en nuestro estudio.

Durante el tratamiento de las 16 semanas, se observó una reducción en los niveles plasmáticos de colesterol total y en el colesterol de HDL en ambos grupos, lo cual sugiere que dicho efecto, que en cierta forma podría considerarse contraproducente, no es debido a la administración del CLA, sino más bien a la intervención dietética que estos pacientes recibieron durante el estudio[14], ya que fue común tanto al grupo tratado con CLA como al tratado con placebo.

En resumen, los datos presentados en este estudio muestran que en adolescentes la ingesta diaria de 3 g de CLA incorporado en yogur, disminuyen los valores de glucosa plasmática y del índice de resistencia a la insulina. Este hecho puede contribuir a la reducción del riesgo de desarrollo de Diabetes tipo 2, una de las complicaciones más comunes asociadas a la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S & Bazzarre T, et al. (2002) Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the committee on atherosclerosis, hypertension and obesity in the young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 106: 143-60.
2. Ogden CL, Carroll LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006; 295: 1549-55.
3. Mossberg HO. 40-Year follow-up of overweight children. Lancet 1989; 8661: 491-3.

4. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ. Dietz W. Long-Term morbidity and mortality of overweight adolescents. A Follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Engl J Med 1992; 327: 1350-5.
5. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. J Pediatr 2000; 136: 365-9.
6. Bonet B, Viana M, Sánchez-Vera I, Quintanar A, Martínez JA, Espino M. Adipose tissue and liver lipid metabolism in obese children: role of the body mass index and the presence of acanthosis nigricans. Diabet Med 2007; 24: 1192-8.
7. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2000; 346: 802-10.
8. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular Risk in children. Circulation 2003; 107: 1448-53.
9. Belury MA. Dietary Conjugated Linoleic Acid in Health: Physiological Effects and Mechanisms of Action. Annu Rev Nut 2002; 22: 505-31.
10. Aminot-Gilchrist DV, Anderson HDI. Insulin resistance-associated cardiovascular disease: potential benefits of conjugated linoleic acid. Am J Clin Nutr 2004; 79 (Suppl.): 1159S-63S.
11. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. Br J Nutr 2002; 88: 243-51.
12. Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein. A potential link to fatty acid-induced insulin resistance. Circulation 2002; 106: 1925-9.
13. Riserus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. Treatment with dietary trans10 cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2002; 25: 1516-21.
14. Bonet B, Quintanar A, Sentchordi L, Lindo D, Pérez-Lescure J, Martínez J. Group therapy for the treatment of obesity in children and adolescents. An Pediatr 2007; 67: 49-54.
15. Hernández M, Castellet J, García M, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Ed. Garsi; 1988. p. 117-50.
16. Serra L, Aranceta J. Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid. Barcelona: Masson, S.A.; 2002.
17. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Food portion sizes. London: The Stationery Office; 1999.
18. Serra L, Román B, Aranceta J. Actividad física y salud. Estudio en Kid. Barcelona: Masson, S.A.; 2006.
19. Mattews DR, Hosker JP, Rudensky AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412-9.
20. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000; 106: 453-8.
21. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. J Clin Invest 2006; 116: 1813-22.
22. Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the Pathophysiology of Obesity-Associated Cardiovascular Disease. Circulation 2002; 105: 2923-8.
23. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. N Engl J Med 1993; 328: 238-44.
24. Vessby B, Tengblad S, Lithell H. Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men. Diabetologia 1994; 37: 1044-50.
25. Folsom AR, Ma J, McGovern PG, Eckfeldt H. Relation between plasma phospholipids saturated fatty acids and hyperinsulinemia. Metabolism 1996; 45: 223-8.
26. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 34: 1343-50.
27. Larsen JJS, Dela F, Kjaer M, Galbo H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIIDM patients. Diabetologia 1997; 40: 447-53.
28. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIIDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. Diabetes Care 1995; 18: 775-8.
29. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, Gudmundsen O (2005). Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. J Nutr 135: 778-84.
30. Laso N, Brugue E, Vidal J, Ros E, Arnaiz JA, Carn X, Vidal S, Mas S, Deulofeu R, Lafuente A. Effects of milk supplementation with conjugated linoleic acid (isomers cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12) on body composition and metabolic syndrome components. Br J Nutr 2007; 98: 860-8.

Obesidad en la infancia y la adolescencia: estado actual en España

J. Argente

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid y CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

La comunidad pediátrica internacional continúa expresando una enorme preocupación por el incremento alarmante en la incidencia y la prevalencia de la obesidad en la infancia y la adolescencia; muy en particular, en los países occidentales. En efecto, las perspectivas actuales y futuras no son nada halagüeñas ni para Europa en general, ni para España en particular; antes bien, las últimas referencias del *International Task Force of Obesity* prevén un considerable aumento en los próximos diez años. Junto a ello, datos de este mismo mes publicados en la revista *New England Journal of Medicine* indican que basados en la prevalencia de sobrepeso en adolescentes en el año 2000 en Estados Unidos, las predicciones de sobrepeso para los adultos de 35 años en el año 2020 serán del 30-37% en varones y del 34-44% en mujeres, incrementándose sustancialmente la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares.

La última encuesta nacional de salud de España en 2006 (Ministerio de Sanidad y Consumo-INE) revela en sus resultados provisionales entre junio de 2006 y enero de 2007, una incidencia media de sobrepeso en ambos sexos de 18,48% y de 9,13% de obesidad en el rango etario de 2 a 17 años de edad. Si se analizan en nuestra población entre 2 y 24 años, la obesidad podría ascender al 13,9% y el sobrepeso al 26,3% (http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm).

Las autoridades sanitarias, en particular el Ministerio de Sanidad, y las sociedades científicas, muy específicamente la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, no son ajenas a este hecho, por lo que se ha comenzado a organizar grupos de trabajo destinados a conocer en mayor profundidad los datos epidemiológicos de esta enfermedad, las consecuencias clínicas de la misma durante la infancia y la adolescencia (presencia de diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipertransaminemia e hipertensión arterial, entre las más relevantes), la repercusión en el adulto (síndrome metabólico en su conjunto, procesos oncológicos, patología vascular, trastornos respiratorios –apnea del sueño, asma e intolerancia al ejercicio– y endocrinológicos –ovarios poliquísticos en las mujeres e hipogonadismo en los varones– y reducción de la esperanza de vida) e incremento sustancial del gasto sanitario destinado a la atención de estas patologías.

En efecto, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha desarrollado la denominada **"Estrategia NAOS"** *(Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y prevención de la Obesidad)* (http://www.aesa.msc.es/aesa/web/AesaPageServer?idpage=9&idcontent=5672), Este documento sobre "Estrategia NAOS" recoge las líneas de trabajo principales de la estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad, incluyendo los seis convenios firmados con las organizaciones que representan a las industrias de alimentación y distribución.

Un compromiso serio y relevante por parte del sector empresarial está siendo el cumplimiento del **Código PAOS** *(Código de autorregulación de la publicidad de alimentos dirigida a menores, prevención de la obesidad y salud)* pionero en Europa, y que ha sido suscrito ya por las 35 mayores empresas españolas del sector, que representan más del 75% de la inversión publicitaria. El objetivo de PAOS es doble: por un parte, la protección a los menores de 13 años de una presión excesiva de la publicidad de alimentos, debido a su gran vulnerabilidad ante anuncios que puedan incitarles a un consumo desproporcionado de productos y,

Correspondencia: Prof. Dr. Jesús Argente. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid.
Correo electrónico: jesus.argente@uam.es
Recibido: Diciembre 2007

Rev Esp Pediatr 2008;64(1):101-103

por otra, pretende favorecer la difusión de hábitos saludables entre los menores para prevenir la obesidad.

Asimismo, se han puesto en marcha las mediciones antropométricas a más de 14.000 alumnos participantes en el **Programa PERSEO** *(Programa Piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio y contra la Obesidad)* de prevención de la obesidad en la escuela.

La creación del **CIBER** (Centros de Investigación Biomédica en Red) sobre "Fisiopatología de la obesidad y nutrición", a través del Instituto de Salud Carlos III, potencia la producción científica entre grupos pioneros en las diferentes vertientes de la investigación de la obesidad de nuestro país: nutricional, hormonal y molecular, aunando esfuerzos para la mayor y mejor comprensión de sus bases fisiopatológicas, destinando un gran impulso al desarrollo de nuevas medidas terapéuticas que ayuden al menos a mitigar la gran epidemia de la obesidad.

Finalmente, la constitución y puesta en marcha del denominado **Observatorio de la Obesidad**, en el que participarán Comunidades Autónomas, Ayuntamientos, Sociedades científicas, Asociaciones, Fundaciones y Sector privado, para analizar periódicamente la prevalencia de esta enfermedad y el seguimiento de la Estrategia NAOS, es esperanzadora.

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), por su parte, ha creado un Grupo de Trabajo en su seno, con el objetivo prioritario de analizar, estudiar e investigar los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la obesidad del niño y del adolescente.

Como quiera que la acción médica destinada al tratamiento de la obesidad infantil continúa sustentándose en las medidas preventivas (preferentemente higiénico-dietéticas y de ejercicio) habida cuenta de las serias limitaciones del empleo de fármacos en este rango etario, el pediatra y el pediatra endocrinólogo viven con enorme interés el futuro potencial de otras medidas terapéuticas que puedan ayudar con más eficiencia y eficacia a reducir el porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad en esta edad de la vida.

Los hábitos dietéticos inadecuados (derivados en parte de las modificaciones en los hábitos de vida familiares), así como la reducción en el ejercicio físico (motivado, al menos en parte, por la potenciación de la sedestación influenciada por los más modernos métodos de consulta, estudio, trabajo y ocio) conforman, probablemente, las causas más importantes de incremento del sobrepeso y la obesidad en nuestra población infantil y adolescente.

La información de la que se dispone sobre las bases genéticas de la obesidad mórbida es aún limitada, incluyendo mutaciones en un número de genes en los que el gen del receptor número 4 de melanocortina *(MC4R)* es el más comúnmente afectado. Dicha información es aún más limitada en lo referente a la posible influencia genética sobre el sobrepeso o la obesidad no mórbida. Por consiguiente, aunque las bases genéticas de la obesidad infantil hayan comenzando a conocerse, aún dista un largo camino para su comprensión.

Todos estos datos conducen al clínico a enfrentarse a una entidad nosológica muy frecuente, que incrementa ostensiblemente su incidencia, de etiología multifactorial, con escaso conocimiento de sus bases genéticas y, en general, con gran frustración ante lo que cabe hacer para tratarla.

Ante estos hechos, un grupo de clínicos y básicos tuvimos el interés de reunirnos en Madrid el pasado mes de junio de 2007, con el objeto de analizar las bases conceptuales, epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas del sobrepeso y la obesidad en la infancia y la adolescencia. En dicha reunión, auspiciada por los laboratorios Casen-Fleet, tuvo lugar un amplio debate sobre los elementos antes mencionados, además de analizar en detalle las bases neurorreguladoras de la obesidad, los elementos genéticos y la posible influencia que el ácido linoleico conjugado podría desempeñar en el control del sobrepeso y la obesidad en la infancia.

Precisamente la primera decisión tomada en dicha reunión fue la necesidad de aunar nuestros conocimientos, poniéndolos a disposición de la comunidad científica en este número monográfico de *Revista Española de Pediatría* que hoy ve la luz.

En él, se efectúa una puesta al día detallada y rigurosa sobre la neurorregulación de la obesidad, en la que se encuentran los neuropéptidos más relevantes para la comprensión actual y dirección de estudios futuros en el control del apetito y la saciedad.

El concepto del adipocito como un órgano endocrinológico queda claramente establecido, analizándose en detalle las adipokinas más importantes producidas por dicha célula que, liberadas al torrente circulatorio, ejercen acciones endocrinas a distancia, muy especialmente en diversos núcleos hipotalámicos.

Los aspectos epidemiológicos son analizados con gran detalle, así como las complicaciones propias de la obesidad (síndrome metabólico, patología cardiovascular y psicológica).

Se describen de forma extensa las medidas preventivas primarias, secundarias y terciarias, así como las estrategias terapéuticas actuales en la obesidad infantil, incluyendo tratamientos excepcionales (farmacológicos y quirúrgicos), así como aquellos que se encuentran en fase de estudio y desarrollo, como los denominados alimentos funcionales, aquellos que aportan un efecto beneficioso más allá de sus propiedades nutricionales, como el ácido linoleico conjugado (CLA), fármacos que mimetizan el efecto de las señales periféricas de saciedad (GLP1, péptido YY, amilina) o nuevos agentes con acción central (rodafaxina, APD-56).

Los mecanismos de acción del ácido lineoleico conjugado (CLA) en el control del sobrepeso son ampliamente debatidos. El CLA producido para su comercialización y uti-

lizado en complementos alimenticios es, habitualmente, una mezcla rica en CLA en la que los dos isómeros principales son el t10,c12-CLA y el c9,t11-CLA, ambos presentes en proporciones aproximadamente iguales. El empleo del CLA para ayudar a limitar o controlar el depósito de exceso de grasa en el organismo podría resultar de interés. La mayoría de los estudios practicados en humanos con dosis de 3-4 g/día han demostrado su seguridad. Los estudios publicados con suplementación de CLA en humanos a largo plazo, están bien analizados.

Se menciona, asimismo, un estudio efectuado en niños y adolescentes obesos, en el que se muestra que la ingesta diaria de 3 g de CLA durante 16 semanas aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los niveles plasmáticos de la misma. Todo ello sugiere que el CLA podría contribuir a la disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, dos procesos relacionados con la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

Es de gran interés el hecho de que el CLA puede inhibir la adipogénesis, mediante la disminución de la expresión de ADD1 *(adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1)* y de enzimas lipogénicas, así como del gen PPARg en animales de experimentación.

Es preciso indicar que, según se ha demostrado recientemente en un meta-análisis, la combinación equimolecular de los isómeros t10-c12-CLA y c9-11t-CLA produce un efecto modesto de reducción de la masa grasa que depende de la dosis y de la duración del tratamiento (en torno a 50-90 g de grasa por semana) con una dosis de 3-4 g/día, sin efectos secundarios.

En conclusión, los datos existentes en la literatura médica internacional sobre el empleo del ácido linoleico conjugado en suplementación en la dieta, son escasos en niños y adolescentes; sin embargo, los más ampliamente desarrollados en adultos indican un efecto sobre la reducción de la masa grasa existente, pero más importante sobre la reducción en la potencial ganancia de masa grasa. Los estudios de seguridad llevados a cabo con dosis de 3-4 g/día de CLA demuestran la ausencia de toxicidad en las poblaciones estudiadas. Todos estos hechos, unidos a que el ácido linoleico conjugado se ingiere de forma natural, plantean la posibilidad de que la suplementación del mismo pudiera ser de utilidad en el control del sobrepeso, algo que deberá ser objetivamente demostrado tras la realización de un ensayo clínico controlado, con la preceptiva aprobación del correspondiente Comité Ético y el consentimiento firmado de los pacientes, padres o tutores, en el que el peso, la talla, la velocidad de crecimiento y los niveles séricos de los factores de crecimiento y proteínas de transporte más relevantes de los mismos, así como de las adipokinas más importantes, serán adecuadamente valorados.

En mi condición de coordinador de este número monográfico, me felicito de su publicación, al tiempo que deseo expresar mi sincero agradecimiento a todos los autores que en él han participado, así como al Profesor Manuel Hernández Rodríguez, Director de *Revista Española de Pediatría*, que se ha prestado amablemente a la redacción de su Editorial. Asimismo, mi agradecimiento debe extenderse a Laboratorios Casen-Fleet pues, a través de sus profesionales, no ha regateado esfuerzo alguno para patrocinar la edición de este número monográfico. Muchas gracias a todos ellos por sus contribuciones, buena disposición y apoyo para poder seguir avanzando en el mejor conocimiento y difusión científica de las bases diagnóstico-terapéuticas de la obesidad del niño y del adolescente.

PROFESOR ISIDRO CLARET COROMINAS

Ha sido una verdadera suerte compartir con Isidro Claret Corominas sus muy diversas tareas clínicas, científicas, profesionales y docentes, pero también su apasionante trayectoria vital. Así puedo asumir con prontitud pero no sin dolor, la obligación de comunicar una triste noticia: su fallecimiento reciente en Barcelona, el 12 de noviembre de 2007, cuando como incansable viajero comenzaba animoso su viaje sin retorno hacia la eternidad.

Después de haber sobrevivido a una salmonelosis muy grave contagiada en una de sus estancias en Sierra Leona, en una acción para mí de cirujano-misionero en el Hospital que la Orden de San Juan de Dios tiene en este pobre y convulso país; después de haber vencido una sepsis estreptocócica muy grave contagiada en Bora-Bora y sus alrededores; después de haber visto la necesidad de reconstruir su columna vertebral lumbar, destruida por una osteitis, gracias al titanio; después de sortear todos los riesgos que supone una hepatitis vírica, tributo posible de sus largas estancias en el quirófano; después de vivir el mayor dolor de la muerte trágica de una nieta; después de sobrellevar las penalidades de los que, nacidos en 1926, tuvimos que soportar la cruel Guerra Civil, con sus preámbulos y sus consecuencias; al final le falló lo que tenía más fuerte, el corazón y además, cuando se le intentaba implantar un marcapasos, en el mismo quirófano, que tal vez él mismo prefería. Como refiere su querida esposa, Toña Godó, afrontó su última enfermedad sin pesar y conservando sus rasgos de humor y detalles entrañables que no puedo escribir.

Además de ser coetáneos, tuve la oportunidad de conocerle a fondo, cuando su hermana llegó a Granada como esposa de otro iniciador de la cirugía pediátrica, el Dr. Alberto Lardelli, formados juntos en Barcelona en la Clínica Platón con el mítico Emilio Roviralta. En aquellos años, los niños eran muchos, sus enfermedades muy numerosas, las quirúrgicas mal tratadas y la cirugía infantil menospreciada por la demás, pero había bastante que hacer y los recursos ciertamente escaseaban, lo que avivaba el ingenio y el esfuerzo. La adversidad favorecía también la amistad. Al mismo tiempo, la familia pediátrica no era tan numerosa como hoy y los contactos en congresos, reuniones o simplemente personales eran muy directos, favoreciendo así unos fuertes vínculos, amistosos y fraternales, que la lejanía geográfica no podía anular. Tanto en la actividad propia de nuestra profesión como en cualquier otra, Isidro Claret sobresalía de

FIGURA 1. El profesor Claret Corominas comenta con el profesor Manuel Cruz un hallazgo operatorio en el Hospital Clínico de Barcelona.

una manera evidente y me parece que son muchos, bastantes más incluso que la multitud que le acompañó en su despedida en el Tanatorio de Sant Gervasi, los que comparten esta opinión y muy posiblemente la expresarían mejor que estas líneas apresuradas.

Unánime era el impacto que producía su gran personalidad con una vitalidad desbordante, tanto que en sus 81 años parecía haber vivido 181. Para mí que ha muerto sin llegar a ser nunca viejo, cuando se le recuerda viviendo cada día en plenitud, a tope como otros dirían, sin esperar ese momento futuro de la gran felicidad que otros buscan y que a veces no llega nunca. Aunque tenía sus crisis de decaimiento –¡quién no!–, predominaban las épocas de enorme actividad y alegría con su peculiar risa, explosiva y contagiosa. Era difícil encontrar a otro que contara mejor una anécdota o un chiste y su biografía está llena de acontecimientos interesantes, sea como navegante –su barca era una de sus devociones, transmitida a más de un discípulo– como experto en arte moderno y numismática, como jugador de bridge o como "presidenciable" del Barça de sus amores y penas.

Las líneas anteriores sirven de imprescindible fondo multicolor para destacar la figura de un cirujano pediátrico excepcional que, junto a su triunfo personal, ha sabido crear una prestigiosa Escuela, cuyo timón tomó en su momento el Prof. L. Morales Fochs. Sus discípulos aparecen en los cuatro puntos cardinales de la geografía española y más allá de nuestras fronteras. A todos les ayudó a aprender, que esto es enseñar, pero no podía traspasarles sus manos prodigiosas, que resolvían lo que ahora, en época de gran especialización, no parece ya posible: toda la patología quirúrgica de la cabeza a los pies. Con su estilo directo y gran habilidad, solucionaba en poco tiempo lo mismo una hidrocefalia o una fisura labiopalatina, que una cardiopatía congénita o un enfisema lobar, una atresia de esófago (intervenida por él y con éxito por primera vez en España), un tumor abdominal, una malformación uronefrológica o diversa patología musculoesquelética. Como única excepción dejaba un poco aparte, me parece, las secuelas de poliomielitis, tan frecuentes en los años 50 y siguientes. Tal vez porque entre los compañeros más destacados en la inicial clínica Teknon estaba el Dr. J. Cañadell, ilustre cultivador de la moderna cirugía ortopédica, lo que me obliga a citar a los Dres. J. Picanyol, E. Miralbell; J. Pérez del Pulgar y F. Llauradó, a quienes recuerdo con especial afecto.

Con ser inmensa la dedicación profesional, destacaba Isidro Claret igualmente como docente. Fue el primer cirujano pediátrico que consiguió por oposición la plaza de Profesor Titular Numerario, abriendo el camino para que su principal discípulo llegara a catedrático. Todo ello en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Barcelona, primero en el Hospital Clínico y luego en el de San Juan de Dios, sin olvidar la clínica Teknon, de la que fue uno de los fundadores, y donde se hacían al principio cursos de perfeccionamiento, que yo compartí incluso antes de asumir la responsabilidad de la cátedra que había dejado vacante Rafael Ramos. En todas estas actividades científicas y docentes pronto se convertía en su gran animador, lo mismo si estaba entre figuras internacionales de la cirugía pediátrica, como entre compañeros cirujanos o pediatras o los alumnos de licenciatura que se entusiasmaban con su elocuencia y eficacia docente. No puede sorprender a nadie que fuera ponente obligado en nuestros congresos y autor o co-autor de numerosas publicaciones científicas, pero también otras más humanísticas como su libro "Mi Bridge", con ilustraciones de su hermano el pintor constructivista Joan Claret, o las "Memorias de un cirujano infantil", donde hay mucha más información de la que ahora puedo dar en las páginas siempre hospitalarias de *Revista Española de Pediatría*. Lo mismo parece lógico que recibiera importantes distinciones, tal vez un poco tardías a mi modo de ver, como la Cruz F. Maciá, la Medalla J. Trueta o el Premio Virgili.

No es fácil reseñar la cualidad más destacada del polifacético amigo y colega, que físicamente nos abandona, aunque nunca será olvidado del todo. Su memoria quedará indeleble para muchos. Así continuará vivo entre nosotros y para su numerosa familia, presidida por una inteligente y animosa Toña a quien él profesaba, lo mismo que a sus cinco hijas y numerosos nietos, lo mejor de esa cualidad que quería buscar y resaltar: el amor, que también prodigaba a manos llenas a sus pacientes, amigos y discípulos. Termino con palabras similares a las que escribió al dedicarme sus Memorias: gracias, querido Isidro, por lo mucho que has hecho por todos nosotros.

M. Cruz-Hernández
Catedrático de Pediatría
Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona

LO MEJOR Y LO PEOR DE LA ADOLESCENCIA
R. Pérez Simó.
Colaboradores: J. Claret, D. Cruz, J.M. Fontbernat y M Mañé.
Barcelona: Editorial Cahoba Ensayo; 2007. p. 287.

Los autores subtitulan su interesante obra como *La buena comprensión del malestar del adolescente, una herramienta para padres y adultos*. Así de entrada, entre la abundante bibliografía dedicada al tema, parece que esta aportación desea cargar las tintas sobre los aspectos menos gratos de este segundo nacimiento que es la adolescencia. Luego en el curso del libro se puede ver que no es así, sino que es bastante más: muestra un panorama completo y bastante real de este periodo de la vida, para algunos un divino tesoro o fuente inagotable de energía. Para otros, época de dudas, errores e imperfecciones, lo que por otro lado es lógico: nada es perfecto en su comienzo. El que más y el que menos recuerda sus tropezones, que no siempre tuvo la suerte de ver cómo eran corregidos con sonrisas y dulzura, como debería ser.

Buenos son por tanto todos los esfuerzos que se hagan para ayudar a este obligado paso desde la infancia feliz hasta la juventud y el adulto responsables, aun sabiendo que si se pudiera volver a repetir este periodo vital, incluso con toda la experiencia acumulada, se volverían a cometer similares equivocaciones e incluso antes. La propia experiencia como docente ha permitido ir viendo el paso de la Adolescencia como tema olvidado, luego poco conocido y tierra de nadie hasta ser una ocupación y preocupación de muchos y todo en el curso de medio siglo.

Los pediatras actuales pueden mostrar con cierto orgullo haber estado entre los primeros en asumir los grandes retos que se plantean en esta edad, clásica y peyorativamente definida también como difícil. Bien es cierto que en Medicina infantil se empezó por lo que ya se conocía: la actualización, prevención y en lo posible la curación de los trastornos orgánicos entre los 14 y 18 años, que son los límites cronológicos señalados por la OMS para la adolescencia propiamente dicha, sin olvidar que esta "edad del cambio" empieza antes con la pubertad y se prolonga con la juventud sin una delimitación matemática en el tiempo, como el tantos otros procesos biológicos, en los que hay maduradores lentos y tardíos.

Pronto advertimos en Pediatría que si bien crecimiento, maduración sexual, neoplasias, epilepsia, asma, dermatosis, trastornos ortopédicos o la patología crónica en general son capítulos importantes de la Medicina de la Adolescencia, había otras cuestiones de mayor trascendencia aún, como todo lo relacionado con los padres y adultos, el entorno, el mundo escolar y los numerosos trastornos psicológicos, hasta las psicosis y drogodependencias. Así resultaba cierto aquello de que "el adolescente era un ser que enferma poco y muere mucho" porque lo hace por las consecuencias de sus trastornos psicosociales: accidentes, drogas, suicidio. Si en la medicina orgánica del adolescente han sido los pediatras los cultivadores más esforzados, en la segunda y principal vertiente resalta la esforzada actuación de los psicólogos y psiquiatras infantiles, junto con los cultivadores de la Pediatría social. Gracias a ellos se han ido abriendo nuevas ventanas al conocimiento del adolescente, como es fácil apreciar al leer con facilidad este libro.

De sus autores basta ahora resaltar que a la Dra. Roser Pérez Simó la he conocido, entre otras meritorias actividades, como Jefe del Servicio de Psiquiatría infantil del Hospital San Juan de Dios de Barcelona; al Dr. Jaume Claret como director de un Hospital de día para adolescentes y jóvenes en la misma ciudad condal; Daniel Cruz Martínez coordina un Centro de Salud Mental infantil y juvenil y desarrolla varios capítulos en nuestro *Tratado de Pediatría*, donde la adolescencia de ser un solo capítulo redactado con maestría por Manuel Hernández, ha pasado a contar con 5, sin tener en cuenta otros tantos dedicados a la patología ovárica y testicular, a los trastornos ginecológicos y mamarios o a la pubertad y sus alteraciones; Josep Mª Fontbernat es destacado psicólogo clínico y educador social, mientras Mercé Mañé es igualmente especialista en psicología clínica y psicoterapeuta. El papel de cada uno en este libro para algunos puede ser, en principio, uno de los puntos que estimulan su lectura atenta, ya que no consta de manera explícita. La realidad es que los autores han trabajado juntos en el hospital en este tema de adolescentes: desde urgencias y unidad de crisis hasta los ingresos, hospital de día de adolescentes y consultas ambulatorias en el hospital y centros de salud mental. El libro sale, en consecuencia, del diálogo conjunto sobre las cuestiones y los casos tratados. Así muestra una unidad de criterio muy loable en esta época en la que los libros, de Medicina sobre todo, para ser apreciados o creíbles necesitan la intervención de muy numerosos autores especializados en temas cada vez más puntuales.

Sobre las características generales del libro resalta un estilo en cierto modo lúdico a pesar de que algunos capítulos muestran un horizonte bastante dramático. Por ello, al fin de cuentas, resulta una obra muy amena y de mantenido interés, que no dejará insatisfecho a ningún lector: no sólo padres, sino psicólogos, pediatras, médicos, pedagogos, enfermeras, trabajadores sociales y todos los relacionados de alguna forma con la adolescencia. En el libro de Pérez Simó y cols. se puede encontrar un reflejo, tamizado por la experiencia extensa de los autores, de lo mucho publicado en los últimos años. Y poco más hay que decir, ya que dejo para el final algo que dicho al principio haría casi inútil este comentario elogioso: en las primeras páginas encontrará el lector dos prólogos excepcionales: uno de Alain Braconnier (Director del Centro Philippe Paumelle de adolescencia en París) y otro de Luis Rojas Marcos, nuestro compatriota ilustre, catedrático de Psiquiatría en la *New York University*. Como él dice, el estudio de la adolescencia nos muestra la fragilidad de muchos adolescentes, pero también que la gran mayoría supera saludablemente los obstáculos.

M. Cruz Hernández
Catedrático de Pediatría
Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes:

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general / especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y / o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. *Introducción*, especificando los objetivos del trabajo.
2. *Métodos*, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. *Resultados*, exponiéndolos concisamente
4. *Discusión y conclusiones*.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus ", que se reproduce todos los años en el número 1 (Enero).

Dibujos o gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en números arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguiente normas:

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipopproteinaemias. Clin Gent 1973; 3: 450 - 60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw - Hill Book Inc.; 1972. p. 545 - 616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios.

Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS / TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRÍTICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como "libros recibidos ".

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado "métodos " de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética e Investigación del centro en el que se ha realizado.

Los manuscritos se remitirán por **correo electrónico** a la Srta. Carmen Rodríguez (**carmen.rodriguez@ergon.es**), **o en papel**, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28221 Majadahonda, Madrid
e-mail: amvillatv@yahoo.es

NOTA ACLARATORIA: En la comunicación breve *Flutter articular de presentación fetal: aportación de dos casos*, publicada en el volumen 63, número 6, de la Revista, el Dr. Mario Cazzaniga Bullón llevó a cabo la cardioversión eléctrica de las pacientes y, actualmente, realiza su actividad profesional en el Hospital NISA de Madrid.

FE DE ERRATAS: En el artículo *Hemangioendotelioma hepático infantil*, publicado en el volumen 63, número 6, de la Revista, figura como una de las autoras la Dra. M. Fernández Díez, debiendo figurar Dra. M. Fernández Díaz.

Boletín de suscripción

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono Población

C.P. Provincia NIF

		Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Canarias Profesionales	Extranjero
Suscríbame a:	**Revista Española de Pediatría** (6 números/año)	68,97 €	114,58 €	58,35 €	66,32 €	125,19 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.

✂ .....

□ Mediante talón nº que adjunto

□ Transferencia a ERGON CREACION, S.A.
BANCO BILBAO VIZCAYA.
cc. 0182/5437/61/0010072818.
Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda

□ A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros Entidad Nº Sucursal D.C.

Calle Población

D.P. Provincia C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por **Ergon Creación, S.A.**

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:
ERGON CREACIÓN, S.A.
C/ Arboleda, 1
28221 MAJADAHONDA (Madrid)
Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 ....., ... de ..... de 2008

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2008

Responsable de suscripciones

MADRID, ... de ..... de 2008