



## Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

### Influencia del suplemento con inulina enriquecida con fructooligosacáridos sobre el contenido y la densidad mineral ósea tras el parto y la lactación en ratas

*Influence of supplementation with oligofructose-enriched inulin on bone mineral content and density after delivery and lactation in rats*

Pilar Bueno Vargas<sup>1,2</sup>, Manuel Manzano Martín<sup>1</sup>, Inmaculada López Aliaga<sup>2</sup> y José M.<sup>a</sup> López Pedrosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abbott Nutrition R&D. Granada. <sup>2</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix". Universidad de Granada. Granada

### Resumen

**Introducción:** la gestación y lactancia están relacionadas con pérdidas temporales en la densidad mineral ósea (DMO) materna. Una suplementación con calcio podría resultar beneficiosa para evitar la pérdida de masa ósea del esqueleto materno. Otros nutrientes como los prebióticos han sido identificados como responsables de un incremento en la absorción de minerales, pudiendo condicionar la mineralización ósea.

**Objetivo:** estudiar el efecto de la suplementación de la dieta materna con el prebiótico inulina enriquecida con oligofructosa, durante la gestación y la lactancia sobre el contenido mineral óseo (CMO) y la DMO al final del periodo de lactancia.

**Métodos:** las ratas gestantes fueron alimentadas con dieta estándar (grupo CC), dieta fortificada en calcio (grupo Ca) o enriquecida con el prebiótico inulina enriquecida con oligofructosa (grupo Pre) hasta el final del periodo de lactancia. Posteriormente se evaluó el CMO y DMO por absorciometría de rayos X (DEXA) y el pH del contenido cecal.

**Resultados:** en términos generales, el grupo Pre presenta los mayores valores absolutos de CMO y DMO de entre los tres grupos, siendo en la tibia significativamente diferentes en los grupos CC y Pre frente al grupo Ca. El pH del contenido cecal del grupo Pre es significativamente inferior al de los grupos CC y Ca.

**Conclusión:** la suplementación con inulina enriquecida con oligofructosa, en condiciones nutricionales no deficientes en calcio, durante la gestación y la lactancia, ejerce una protección del esqueleto materno en las ratas y puede ser considerada como una estrategia nutricional para proteger la masa ósea materna en el periodo perinatal.

#### Palabras clave:

Gestación. Lactación.  
Prebióticos. Calcio.  
Densidad ósea.

### Abstract

**Introduction:** Pregnancy and lactation are related with temporary decreases in maternal bone mineral density (BMD). Calcium supplementation could be beneficial to prevent bone loss of maternal skeleton. Other nutrients, such as prebiotics have showed to produce an increase of the mineral absorption and therefore affecting bone mineralization.

**Objective:** To study the effect of maternal diet supplementation with prebiotic oligofructose-enriched inulin during gestation and lactation on the maternal bone mineral content (BMC) and BMD at the end of lactation.

**Methods:** Pregnant rats were fed with standard diet (CC group), calcium fortified diet (Ca group) or with prebiotic oligofructose-enriched inulin supplemented diet until the end of the lactation period. At weaning, bone mineral content (BMC) and BMD were determined by dual-energy X-ray absorptiometry and the pH of the cecal content was also determined.

**Results:** In absolute terms, the highest BMD and BMC were found in the Pre group as compared with the other two groups being significant in the tibia when compared Pre group and CC group with Ca group. The pH of the cecal content in the Pre group was also significantly lower as compared with the other two groups.

**Conclusion:** Prebiotic oligofructose-enriched inulin supplementation, in calcium no-deficient conditions, during gestation and lactation exerts a protection on maternal skeleton during pregnancy and lactation in the rats and could be considered as a plausible nutritional option for protecting maternal bone mass during these periods.

#### Key words:

Gestation. Lactation.  
Prebiotic. Calcium.  
Bone density.

Recibido: 04/12/2015  
Aceptado: 07/03/2016

Bueno Vargas P, Manzano Martín M, López Aliaga I, López Pedrosa JM. Influencia del suplemento con inulina enriquecida con fructooligosacáridos sobre el contenido y la densidad mineral ósea tras el parto y la lactación en ratas. Nutr Hosp 2016;33:1074-1081

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.569>

#### Correspondencia:

Pilar Bueno Vargas. Abbott Nutrition, R&D.  
Camino de Purchil, 68. 18004 Granada  
e-mail: pilar.bueno@abbott.com; pbueno@correo.ugr.es

## INTRODUCCIÓN

---

El efecto de la nutrición sobre la salud ósea ha sido demostrado ampliamente (1). Las células óseas responsables del mantenimiento, reparación y del depósito del tejido óseo son dependientes de la nutrición como las de cualquier otro tejido. Además, el esqueleto sirve como reserva de nutrientes, en especial de minerales como el calcio y el fósforo, dependiendo en parte del equilibrio diario entre su ingesta y su excreción (2). La dependencia del hueso con la nutrición se hace más patente en situaciones donde se requiere un mayor aporte de nutrientes como son el periodo de crecimiento o en la gestación y la lactancia. En estos periodos el esqueleto materno desempeña un papel fundamental en el desarrollo del hueso de la descendencia. Durante el desarrollo fetal, el esqueleto materno provee del calcio requerido por el feto, principalmente durante el tercer trimestre, reduciéndose los depósitos maternos de calcio conforme avanza la edad gestacional, ya que el feto acumula de 25 a 30 g de calcio durante este periodo. Más tarde, en el parto y durante la lactancia, provee del calcio necesario para la producción de la leche, ya que se transfieren unos 250 mg de calcio por día para su producción (3-5) cubriendo así los requerimientos del neonato. Por este motivo durante la gestación y la lactancia se producen cambios muy significativos en el metabolismo mineral materno, principalmente del calcio, para poder satisfacer la alta demanda de este mineral que se genera durante estos periodos. Así, durante la gestación la absorción intestinal de calcio se duplica y durante la lactancia la excreción renal se reduce, permitiendo la adaptación del metabolismo materno a las necesidades de este mineral (6).

También se ve significativamente aumentado el remodelado óseo durante el embarazo, principalmente durante el tercer trimestre y coincidiendo con el incremento en la tasa de transferencia de calcio al feto (6). Así, tanto los marcadores de formación, como la fosfatasa alcalina específica de hueso, como los marcadores de resorción, como la fosfatasa ácida tartrato resistente y la deoxipiridinolina, se ven aumentados, lo que indica un incremento en el metabolismo óseo (7). Estudios en animales, en condiciones no deficientes, relacionan este incremento con una mayor densidad de masa ósea (DMO), que indica una mayor deposición de calcio en los huesos durante la gestación (8). Este incremento en la DMO de la madre podría servir para proteger al esqueleto materno de una excesiva desmineralización y fragilidad que se produce posteriormente, durante la lactancia. Sin embargo, los estudios en humanos muestran resultados contradictorios, seguramente debido a que, al evaluar la DMO antes y después del parto, los resultados pueden depender del tiempo transcurrido entre mediciones. En general los estudios así realizados indican una pérdida en las zonas trabeculares y una ganancia en las corticales, sobre todo en mujeres con ingestas no deficientes (9). Durante la lactancia también se produce una adaptación del metabolismo del calcio que se traduce en un incremento del metabolismo óseo y mineral en la madre que le permite adaptarse a las necesidades de

dicho mineral para la producción de la leche materna (6). En este periodo, los marcadores de resorción llegan a superar en 2-3 veces los niveles alcanzados durante el tercer trimestre de embarazo, produciendo pérdidas superiores al 35% del hueso materno.

Durante la gestación y lactación, una ingesta deficiente de calcio está asociada con un incremento en la tasa de remodelado óseo materno, lo cual produciría un efecto negativo sobre el esqueleto materno. Es en estas condiciones cuando el uso de un suplemento de calcio sería beneficioso para evitar la pérdida de masa ósea del esqueleto materno, disminuyendo los marcadores de remodelado (10) y protegiendo el hueso de la descalcificación (11).

Otra estrategia nutricional para favorecer la absorción de calcio de la dieta puede ser a través de la administración de prebióticos. Existen diferentes estudios que indican un posible efecto beneficioso de los prebióticos sobre la disponibilidad de los minerales y de algunos oligoelementos incluidos en los alimentos, influyendo tanto en su absorción, su retención como en su uso por el organismo (12,13). De entre los prebióticos, los más estudiados son los derivados de la achicoria: la inulina y los fructooligosacáridos (FOS) (14), cuyo consumo está relacionado con un incremento en la absorción del calcio y magnesio a través del aumento de la solubilización de sus sales y de su absorción (15).

## OBJETIVO

---

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo del presente estudio es estudiar el efecto de la suplementación de la dieta materna con inulina enriquecida con oligofructosa durante la gestación y la lactancia sobre el contenido mineral óseo (CMO) y la DMO en las ratas tras la gestación y lactancia. Además, en el estudio, como un objetivo secundario, se ha incluido un grupo de animales alimentados con una dieta fortificada en calcio, por ser la recomendación actual para madres gestantes o lactantes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### ANIMALES

El presente estudio se ha realizado con 30 ratas hembras gestantes de la raza Sprague-Dawley de 15 semanas de edad, que se encontraban en el día 11 de gestación. Las ratas fueron suministradas por los Laboratorios Charles Rives (Orleans Cedex, Francia).

Todos los procesos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética del Instituto en Formación de Nutrición Animal, IFNA (Estación Experimental del Zaidín, CSIC) y se llevaron a cabo siguiendo las directrices éticas y la legislación para la utilización de animales de experimentación establecidas en el Real Decreto 1201/2005.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Tras la recepción, los animales fueron pesados y se dividieron aleatoriamente en 3 grupos de estudio ( $n = 10$ ). Se alojaron individualmente en jaulas adecuadas para la cría en una habitación termostaticada a 22 °C, con una humedad relativa del 50% y dotada de sistemas de iluminación y ventilación automáticos. La iluminación artificial permitía generar un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los grupos experimentales se definieron teniendo en cuenta la dieta suministrada, cuya composición cumple con las normas internacionales de composición del American Institute of Nutrition (16) (Tabla I).

- Grupo control (grupo CC), alimentado durante el experimento con dieta estándar adecuada para el periodo perinatal (AIN93G) (16).
- Grupo fortificado en calcio (grupo Ca), alimentado durante la gestación y lactancia con dieta AIN93G fortificada con 0,5% de carbonato cálcico, lo que resulta en una concentración final de ión  $\text{Ca}^{2+}$  de 1 g por 100 g de producto.
- Grupo enriquecido con prebiótico (grupo Pre) alimentado durante la gestación y lactancia con dieta AIN93G con un 7,5% de los carbohidratos totales como inulina enriquecida con fructooligosacáridos (FOS) (Synergy-1<sup>®</sup>, Orafti, Belgium). Este prebiótico es una mezcla 1:1 de fructooli-

gosacáridos con un grado medio de polimerización de 4, e inulina de alto rendimiento, con un grado medio de polimerización de 25.

Durante la gestación y la lactancia, las ratas tuvieron libre acceso a la comida y al agua desionizada (MilliQ). En estos periodos se realizaron controles de peso y de ingesta al menos durante dos veces por semana.

Tras el parto, las camadas fueron pesadas individualmente. Para estandarizar y minimizar las variaciones en la nutrición de las crías durante el periodo de lactancia y evitar efectos de interacción madre-cría, las crías pertenecientes a un mismo grupo de alimentación se mezclaron y se asignaron aleatoriamente a las madres del grupo. Finalmente, las nuevas camadas se formaron con un total de 8 animales, 5 hembras y 3 machos. La intervención nutricional en las madres terminó con el destete de las crías que se produjo a los 23 días tras el nacimiento.

Al final del periodo de lactancia las madres fueron sacrificadas para la obtención de las muestras. Tras un periodo de ayuno de 12 horas, los animales fueron anestesiados vía intraperitoneal con pentobarbital sódico, 30 mg/kg de peso (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, EE. UU.). Una vez anestesiados, se les realizó una incisión abdominal y se le extrajo sangre por punción cardiaca. Tras ser desangrados,

**Tabla I. Composición nutricional de las dietas ensayadas**

	AIN 93 G (Grupo CC)	AIN93-G+Ca (Grupo Ca)	AIN93G + Pre (Grupo Pre)
<i>Grasa total (g/kg dieta)</i>			
Aceite de soja	71,8	71,8	71,8
<i>Proteína (g/kg dieta)</i>	183,1	183,1	183,1
<i>Hidratos de carbono (g/kg dieta)</i>	661,6	661,6	661,6
Celulosa	49,5	49,5	0
Inulina enriquecida en FOS*	0	0	75,0
<i>Minerales (/kg dieta)</i>			
Ca (g)	5,25	10,5	5,25
P (g)	3,15	3,15	3,15
Mg (mg)	539,0	539,0	539,0
Mn (mg)	15,0	15,0	15,0
Zn (mg)	39,9	39,9	39,9
<i>Vitaminas (/kg dieta)</i>			
A (UI)	4.200	4.200	4.200
D <sub>3</sub> (UI)	1.200	1.200	1200
E (UI)	90	90	90
K <sub>1</sub> (mg)	1,08	1,08	1,08
<i>Energía (kcal/kg dieta)</i>	3.880	3.880	3.840

\*La fuente de prebiótico, inulina enriquecida con FOS, proviene de Orafti<sup>®</sup> Synergy 1 (Beneo, Alemania) y es una mezcla 1/1 de oligofruktosa e inulina de alto rendimiento.

se aisló el ciego y se recogió su contenido que fue congelado a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  para su posterior análisis del pH cecal. También se extrajo el fémur, la tibia y las vértebras lumbares para su medida densitométrica.

### ANÁLISIS DEL pH EN EL CONTENIDO DEL CIEGO

El análisis del pH del contenido del ciego se realizó en una homogenización en agua desionizada (MilliQ). Para ello, 0,5 gramos de contenido cecal se homogenizaron en 10 ml de agua y el pH de la disolución resultante se midió con un pHmetro standard de laboratorio (CRISON, Barcelona, España).

### ANÁLISIS DENSITOMÉTRICO EX VIVO

Al final del destete, se realizó un análisis de la densidad mineral y contenido mineral óseo de las madres. Para el análisis del CMO y la DMO se utilizó el equipo de densitometría o absorciometría con rayos X de doble energía (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) pDEXA® (Norland corp., Fort Atkinson, WI, EE.UU.). Se midieron CMO y DMO de los huesos aislados, fémur, tibia y vértebras lumbares de las madres. El fémur fue analizado desde el cuello femoral hasta la inserción de la rodilla. El análisis de la tibia incluyó el peroné o fibula y se realizó desde la rodilla hasta el tobillo. Por último, las vértebras se midieron desde el nivel inferior de la vértebra lumbar número 2 hasta la parte superior de la vértebra lumbar 5 (VL2-VL5). Para evitar posibles variaciones debido al uso del equipo y posterior análisis de las muestras, todas las medidas se realizaron por el mismo técnico especializado.

La medición por DEXA permite la discriminación de diferentes estructuras del organismo. Es una técnica utilizada habitualmente en la práctica clínica centrándose sobre la columna lumbar y la cadera que permite cuantificar la DMO. A partir de esos datos, se puede estimar el riesgo de fractura, tomar decisiones terapéuticas, y evaluar la respuesta al tratamiento.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como valor medio  $\pm$  desviación estándar (DE). Para comprobar diferencias entre grupos atribuidas a la dieta en los diferentes parámetros, se realizó un análisis de la varianza ANOVA de una vía, seguido del test *post hoc* LSD protegido (*protected least significant difference mean separation*) de Fisher. A aquellos grupos que no mostraron una distribución normal o igualdad de la varianza se les realizó el test de Kruskal-Wallis. Las diferencias son consideradas significativas para todos los tratamientos estadísticos a un nivel de  $p < 0,05$ , mientras que diferencias significativas con valores de  $p$  entre el 0,05 y el 0,10 son definidas como tendencias. Todos los análisis se han efectuado con el sof-

ware estadístico Statgraphics Centurion XVI (Stat Point Inc., Herndon, Virginia, EE. UU.).

### RESULTADOS

En términos de valores absolutos, en los tres huesos medidos, el fémur, la tibia y la vértebra, los valores de CMO y DMO son más bajos en las madres que recibieron la dieta fortificada con calcio frente a los de las madres de los grupos CC y Pre. Además, las madres alimentadas con la dieta suplementada con el prebiótico (inulina enriquecida con FOS) presentan los mayores valores absolutos en CMO y DMO de entre los tres grupos. La estadística solo muestra diferencias significativas en la tibia, donde los valores de CMO y DMO obtienen significación ( $p < 0,05$ ) para los grupos CC y Pre al compararlos con los del grupo Ca (Tabla II).

El pH del contenido cecal procedente de las madres del grupo Pre ( $8,083 \pm 0,656$ ) es significativamente inferior al de los grupos CC ( $8,872 \pm 0,252$ ;  $p < 0,01$ ) y Ca ( $8,558 \pm 0,381$ ;  $p < 0,05$ ).

### DISCUSIÓN

Durante la gestación y la lactancia se producen cambios en el metabolismo óseo y mineral materno para cubrir los requerimientos de calcio de la descendencia. Así, los recién nacidos a término acumulan la mayoría del calcio (25-30 g) durante el tercer trimestre de la gestación. Posteriormente, durante la lactancia, la demanda de calcio procedente de la madre sigue siendo alta, ya que se pierden en torno a 250 mg de calcio al día debido a la producción de leche materna (17).

En este estudio, el esqueleto de las ratas madres alimentadas con una dieta no deficiente suplementada con inulina enriquecida con fructooligosacáridos presenta una mayor protección frente a la osteopenia transitoria que se produce durante la gestación y la lactancia. Sin embargo, la fortificación con calcio de la dieta materna durante estos mismos periodos no produce ningún efecto protector en el esqueleto de las ratas madres no deficientes nutricionalmente.

El calcio es un nutriente esencial durante la gestación y la lactancia. Es interesante subrayar que se considera que la mayoría de la población, y en especial las mujeres gestantes o lactantes, no consumen la cantidad de calcio recomendada, de 1.000 a 1.200 mg/día, por lo que la suplementación con este mineral sería recomendable durante estos periodos. De hecho, la suplementación con calcio ha mostrado tener efectos beneficiosos tanto sobre el esqueleto materno como sobre el del feto (3). Además se le ha relacionado con otros efectos positivos, como la reducción del riesgo materno a tener hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y otras complicaciones (18). Por otro lado hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios epidemiológicos han sido realizados en poblaciones que presentan una deficiencia en calcio, por lo que, como se menciona, una suplementación con este mineral puede ejercer un efecto positivo sobre la salud ósea (3). Sin embargo, no todos los estudios realizados en humanos

**Tabla II.** Resultados densitométricos (pDEXA) del contenido mineral óseo (CMO) y de la densidad mineral ósea (DMO) de las madres tras el sacrificio (final de la lactación)

	AIN 93 G (Grupo CC)	AIN93-G+Ca (Grupo Ca)	AIN93G + Pre (Grupo Pre)
<i>Fémur</i>			
CMO (g)	0,3075 ± 0,0361	0,2813 ± 0,0385	0,3127 ± 0,0439
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,1532 ± 0,0121	0,1419 ± 0,0131	0,1585 ± 0,0172
<i>Tibia</i>			
CMO (g)	0,2394 ± 0,0196	0,2122 ± 0,0281 <sup>CC</sup>	0,2407 ± 0,0289 <sup>Ca</sup>
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,1229 ± 0,0059	0,1161 ± 0,0056 <sup>CC</sup>	0,1258 ± 0,0096 <sup>Ca</sup>
<i>VL 2-5</i>			
CMO (g)	0,3064 ± 0,0336	0,2815 ± 0,0539	0,3138 ± 0,0522
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	0,1473 ± 0,0091	0,1373 ± 0,0143	0,1500 ± 0,0124

Los valores están expresados como la media ± DE.

Grupo CC, grupo control; grupo Ca, grupo fortificado con calcio; grupo Pre, grupo suplementado con prebiótico (inulina enriquecida con FOS). Las diferencias estadísticas se han definido como  $p < 0,05$ .

CC: significativamente diferente vs. el grupo control; Ca: significativamente diferente vs. el grupo Ca.

han mostrado un efecto positivo de la suplementación con calcio durante la gestación y la lactancia sobre la conservación y/o protección de la salud ósea. Así, en estudios recientes, se ha descrito cómo una suplementación con calcio en mujeres embarazadas con una gran deficiencia en este mineral produce una disminución en el CMO durante la lactación (19,20).

En nuestro estudio, las ratas madres pertenecientes al grupo Ca muestran los menores CMO y DMO cuando se comparan con los grupos CC y Pre. Esto indicaría que una fortificación de la dieta materna con calcio durante la gestación y la lactación no produce ninguna protección en la salud ósea de la madre en condiciones no deficientes. Al igual que en nuestro estudio, Shackelford et al. (21) en un estudio con ratas preñadas alimentadas con una dieta no deficiente, observó la interacción negativa entre la fortificación de la dieta con calcio durante la gestación y los niveles de otros minerales esenciales como el Fe, Zn, Mg y P (hierro, zinc, magnesio y fósforo) en diferentes tejidos. Estos resultados sugieren que una suplementación exclusiva con calcio durante la gestación y la lactancia puede no ser adecuada, puesto que podría generar una disfunción en el metabolismo de otros minerales esenciales que son importantes tanto para la salud materna como para el desarrollo de la cría. De hecho, algunos investigadores han sugerido que no solo debe considerarse al calcio como el único mineral que promueve la salud ósea, sino que puede deberse a un efecto sinérgico de todos los nutrientes que se encuentran en los alimentos ricos en calcio (22).

Por otro lado, en nuestro estudio, la administración de inulina enriquecida en fructooligosacáridos genera un mayor efecto protector en los huesos de las ratas madres frente a la osteopenia transitoria asociada a la gestación y la lactación. A pesar de no ser significativamente diferentes, todos los huesos analizados de

las madres pertenecientes al grupo Pre tienen unos valores, en términos absolutos, mayores de CMO y DMO que los huesos de las madres control. Hay que tener en cuenta que el análisis densitométrico no diferencia entre hueso cortical y hueso trabecular, por lo que las diferencias existentes pueden encontrarse enmascaradas al estar el hueso cortical menos afectado por la desmineralización que el hueso trabecular. De hecho, en estudios en humanos con madres lactantes es el hueso trabecular el que se ve más afectado durante la lactancia, mostrando una caída en la CMO trabecular de las mujeres de entre el 3 y el 10% tras un periodo de 2 a 6 meses de lactancia (23). De igual modo, Zeni y cols. (24) encontraron que, en un modelo preclínico, la contribución del esqueleto de la rata durante el periodo de lactación era mayor en las áreas con mayor contenido trabecular. En este estudio, la tibia proximal de las ratas madres al destete era la zona y el hueso más afectado por la desmineralización producida durante la lactación, llegando a tener una disminución de la DMO del 20% al compararlas con la misma zona de ratas no preñadas usadas como control. Sin embargo, no encontraron pérdidas significativas en las áreas donde predomina el hueso cortical, como son la zona distal y media de la tibia.

Uno de los posibles mecanismos de acción a través de los cuales los prebióticos pueden ejercer un efecto protector sobre el esqueleto materno es a través de la producción de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los AGCC son generados por la fermentación bacteriana en el lumen intestinal y los principales son el ácido butírico, el propiónico y el acético. Estos AGCC han demostrado tener influencia sobre la salud ósea a través de diferentes mecanismos. Uno de estos mecanismos es generar una disminución en el pH del ciego, lo que favorece la disolución de las sales insolubles de calcio y magnesio, acelerando la difusión

pasiva y su absorción junto con la de los propios AGCC (25-27). Así, nuestros resultados muestran una disminución significativa en el pH del contenido cecal de las madres alimentadas con la dieta suplementada con el prebiótico, inulina enriquecida con fructooligosacáridos, comparado con el pH de los otros dos grupos experimentales (CC y Ca).

En resumen, según los resultados obtenidos en nuestro estudio con ratas, la suplementación de la dieta materna con inulina enriquecida con fructooligosacáridos durante los periodos de gestación y lactación consigue proteger al hueso materno contra la pérdida producida por la respuesta del esqueleto ante la demanda de calcio generada por el feto para su desarrollo. Son diversos, y con resultados contradictorios, los estudios epidemiológicos que evalúan la relación entre la pérdida ósea durante estos periodos, principalmente durante la lactación, y la osteoporosis que se produce tras la menopausia. Así, mientras que algunos estudios muestran un efecto beneficioso de la lactación sobre la DMO materna, otros muestran un impacto negativo (28-30). Además, se ha llegado a sugerir que la recuperación en la DMO materna no consigue alcanzar los niveles de DMO existentes antes del embarazo (4), por lo que es posible suponer que una prevención de la osteopenia asociada a la lactancia puede suponer un efecto positivo sobre el hueso materno, ayudando a retrasar e incluso a disminuir el riesgo de padecer osteoporosis en el futuro. Por otro lado, tenemos que tener en cuenta que cada vez se están teniendo embarazos a edades más tardías, lo que aproxima el fin de la recuperación ósea tras el periodo de lactancia al periodo perimenopáusico, dejando al esqueleto materno en una situación de debilidad, al no encontrarse totalmente recuperado para enfrentarse a la pérdida debida a la menopausia. Por lo tanto, una menor pérdida de hueso durante la gestación y la lactancia podría significar una mayor protección contra la osteoporosis asociada a la menopausia.

## CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio preclínico presentados nos permiten indicar que una suplementación con el prebiótico inulina enriquecida con FOS en condiciones no deficientes nutricionalmente durante la gestación y la lactancia, puede ser considerada como una estrategia nutricional para proteger la masa ósea materna frente a la pérdida de hueso transitoria que ocurre durante estos periodos. Los prebióticos generan ácidos grasos de cadena corta por la fermentación bacteriana en el lumen intestinal que han demostrado tener influencia sobre la salud ósea a través de la disminución en el pH del ciego, lo que favorece la disolución de las sales insolubles de calcio y magnesio, acelerando la difusión pasiva y su absorción junto con la de los propios ácidos grasos de cadena corta. Esta protección, inducida por la inulina enriquecida con FOS, ayudaría a la madre a tener una mayor densidad de masa ósea y reserva mineral para enfrentarse a la pérdida de masa ósea (osteoporosis) generada por la edad y los factores hormonales en la perimenopausia. Si bien son necesarios posteriores

estudios clínicos, los resultados descritos en este manuscrito, basados en un estudio preclínico, identifican al prebiótico inulina enriquecida con FOS como un candidato a tener en cuenta a la hora de ayudar a mantener una correcta salud ósea durante la etapa materna.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores Pilar Bueno-Vargas, Manuel Manzano y José M. López-Pedrosa trabajan para la empresa Abbott Laboratories, que ha subvencionado el estudio. La autora Inmaculada López-Aliaga es profesora de la Universidad de Granada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. *J Nutr* 2007;137(11 Suppl):2507S-12S.
- Zanchetta JR, Talbot JR. Osteoporosis: fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento: Ed. Médica Panamericana; 2001.
- Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation. *Annu Rev Nutr* 2000;20:249-72.
- Thomas M, Weisman SM. Calcium supplementation during pregnancy and lactation: effects on the mother and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):937-45.
- Kovacs CS, Fuleihan GH. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(1):21-51, v.
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18(6):832-72.
- Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995;61(3):514-23.
- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10(2):105-18.
- Shahtaheri SM, Aaron JE, Johnson DR, Purdie DW. Changes in trabecular bone architecture in women during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1999;106(5):432-38.
- Zeni SN, Soler CRO, Lazzari A, López L, Suarez M, Di Gregorio S, et al. Interrelationship between bone turnover markers and dietary calcium intake in pregnant women: a longitudinal study. *Bone* 2003;33(4):606-13.
- Metabolismo mineral óseo durante la gestación y efectos sobre la masa ósea de la madre. *Anales de la Facultad de Medicina*; 2008. UNMSM. Facultad de Medicina.
- Brownawell AM, Caers W, Gibson GR, Kendall CW, Lewis KD, Ringel Y, et al. Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory status, future research, and goals. *J Nutr* 2012;142(5):962-74.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104 Suppl 2:S1-63.
- Franck A. Oligofructose-enriched inulin stimulates calcium absorption and bone mineralisation. (*Br Nutr Found*) *Nutr Bull* 2006;31:341-45.
- Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *The American journal of clinical nutrition* 2005;82(2):471-76.
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC, Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* 1993;123(11):1939-51.
- Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2344-8.
- Imdad A, Bhutta ZA. Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26 (Suppl 1):138-52.
- Davey MR, De Villiers J, Lipschitz S, Pettifor JM. Pregnancy-and lactation-associated osteoporosis. *JEMDSA* 2012;17(3):149-53.

20. Jarjou LM, Sawo Y, Goldberg GR, Laskey MA, Cole TJ, Prentice A. Unexpected long-term effects of calcium supplementation in pregnancy on maternal bone outcomes in women with a low calcium intake: a follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2013;98(3):723-30.
21. Shackelford M, Collins T, Black T, Ames M, Dolan S, Sheikh N, et al. Mineral interactions in rats fed AIN-76A diets with excess calcium. *Food and chemical toxicology* 1994;32(3):255-63.
22. Liu Z, Qiu L, Chen YM, Su YX. Effect of milk and calcium supplementation on bone density and bone turnover in pregnant Chinese women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(2):205-11.
23. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(4):795-826.
24. Zeni SN, Di Gregorio S, Mautalen C. Bone mass changes during pregnancy and lactation in the rat. *Bone* 1999;25(6):681-5.
25. Kruger MC, Brown KE, Collett G, Layton L, Schollum LM. The effect of fructooligosaccharides with various degrees of polymerization on calcium bioavailability in the growing rat. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228(6):683-8.
26. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr* 2007;137(11 Suppl):2493S-502S.
27. Iwami K, Moriyama T. Effects of short chain fatty acid, sodium butyrate, on osteoblastic cells and osteoclastic cells. *Int J Biochem* 1993;25(11):1631-5.
28. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 2001;12(10):828-34.
29. Okyay DO, Okyay E, Dogan E, Kurtulmus S, Acet F, Taner CE. Prolonged breast-feeding is an independent risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2013;74(3):270-75.
30. Ersoy GS, Giray B, Subas S, Simsek E, Sakin O, Turhan OT, et al. Interpregnancy interval as a risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2015;82(2):236-40.