

Editorial

Nutrición Hospitalaria, Órgano Oficial de FESNAD

J. M. Culebras* y A. García de Lorenzo**

Director de Nutrición.* *Redactor Jefe de Nutrición Hospitalaria*

Sólo un mes después de haber anunciado que Nutrición Hospitalaria se convertía en Órgano Oficial de FELANPE¹, tenemos la inmensa satisfacción de poder anunciar que, a partir de 2005, Nutrición Hospitalaria es también Órgano Oficial de FESNAD, la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética. FESNAD, que celebrará su primer congreso del 9 al 11 de marzo de 2005, está constituida por las siguientes sociedades:

ADENYD	Asociación Española de Diplomados en Enfermería de Nutrición y Dietética.
AEDN	Asociación Española de Dietistas y Nutricionistas.
ALCYTA	Asociación Española de Doctores y Licenciados en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.
SEDCA	Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación.
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
SEGHNP	Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
SEN	Sociedad Española de Nutrición.
SENBA	Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada.
SENC	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria.
SENPE	Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.

Con la colaboración activa y oficializada de FESNAD, Nutrición Hospitalaria se convierte ahora en portavoz de la totalidad de los foros de nutrición, alimentación y dietética de nuestro país. Es un espaldarazo a nuestra trayectoria científica y, desde luego representa una inyección de calidad que, de ningún otro modo podría superarse.

Desde las páginas de Nutrición Hospitalaria damos la bienvenida a los miembros de ADENYD, AEDN, ALCYTA, SEDCA, SEEN, SEGHNP, SEN, SENBA, SENC y SENPE y no sólo como potenciales contribuyentes de artículos científicos de calidad, lo que nos obligará a subir el dintel en el momento de aceptar o rechazar trabajos, sino también como miembros activos del comité editorial en las distintas superespecialidades y, por supuesto, contaremos también con todos los socios de FESNAD para la revisión por pares de los trabajos.

Como primera medida como Órgano Oficial de FESNAD, Nutrición Hospitalaria publicará un número extraordinario con todas las comunicaciones científicas del primer congreso y será presentado a los congresistas durante el transcurso del mismo. Posteriormente, continuaremos la labor científica con el apoyo de todas las sociedades que hoy se incorporan.

Nos congratulamos por este éxito, nos ponemos a disposición de todos y pedimos vuestra cooperación científica.

Referencias

1. Culebras JM, García de Lorenzo A: Nutrición Hospitalaria, Órgano Oficial de FELANPE. *Nutr. Hosp* 2004; XIX(6):317-318.

Editorial

Surgery to modify nutritional behaviour

M. García-Caballero

Department of Surgery. University of Malaga. 29080 Málaga. Spain

Abstract

The main aim of obesity surgery is to change the dietary habits of morbidly obese patients. These are patients whose dietary habits nutritionists and psychologists have not been able to change during previous decades. The history of this surgery can teach us many important lessons. For example, procedures that have focused on effecting a malabsorptive state, but without addressing any behavioural mechanism for weight control, such as jejunoileal bypass, have failed. On the other hand, those that have centered on only addressing behavioural issues, the purely restrictive, are also difficult for patients to comply with and also have a high failure rate.

To facilitate a change in the nutritional behaviour of morbidly obese patients which can lead to the loss of an adequate amount of weight, and which could be maintained in the long term is difficult. We need to stimulate changes that can be easily followed by the patient, and at the same time, provoke minimal medium and long term alterations in their nutritional state. To achieve and maintain this aim efficiently, it is necessary that the patients have confidence in and respect the physician, so that they can follow strictly their medical advice.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:2-4)

Key words: *Obesity surgery, bariatric surgery.*

CIRUGÍA PARA MODIFICAR EL COMPORTAMIENTO NUTRITIVO

Resumen

El principal objetivo de la cirugía de la obesidad es cambiar los hábitos dietéticos de los pacientes con obesidad mórbida. Nutricionistas y psicólogos no han podido cambiarlos durante décadas. La historia de esta cirugía nos enseña lecciones importantes. Por ejemplo, que los procedimientos centrados en provocar una malabsorción sin ningún mecanismo de cambio de conducta dietética, como el bypass yeyuno-ileal, han fracasado. Por otro lado, los procedimientos bariátricos centrados sólo en mecanismos conductuales, los restrictivos puros, son difíciles de seguir para los pacientes y también tienen una alta tasa de fracasos.

Facilitar un cambio en la conducta nutricional de los pacientes obesos mórbidos que les permita perder la cantidad de peso adecuada y mantenerla a largo plazo, es difícil. Debemos provocar cambios fáciles de seguir por los pacientes y que, al mismo tiempo, provoquen mínimas alteraciones de su estado nutritivo. Para conseguir y mantener este objetivo de forma eficiente es necesario conseguir la confianza y el respeto del paciente, de manera que éste siga estrictamente nuestras indicaciones.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:2-4)

Palabras clave: *Cirugía de la obesidad, cirugía bariátrica.*

Obesity surgery is not really digestive surgery, but it is the surgery of nutritional behavior. This concept is crucial to understand if successful results are to be obtained following such surgery.

A morbidly obese patient is, at the beginning, a normal healthy person who, one day, starts to gain weight. Their weight increases progressively in spite of the measures that they may take in an attempt to control it. Few of these individuals are able to solve their problem by themselves simply by controlling their nutritional intake. This, in essence, is the real origin of morbid obesity.

Correspondencia: M. García-Caballero
Department of Surgery
University of Malaga
Facultad de Medicina
29080 Malaga/Spain
E-mail: gcaballe@uma.es

Recibido: 19-X-2004.
Aceptado: 30-X-2004.

When they have attempted to follow all the nutritional advice of their relatives, friends, what that they have noted from the press and the media, and have seen many different doctors and have tried medications designed to induce weight loss, they may be advised that the only solution to their problem is surgery.

Fifty years ago, when surgery was proposed for the first time in this regard, the gastrointestinal surgeons performed the surgical procedure they were certain would produce a significant and clinically important weight loss, ie the short bowel syndrome or jejuno-ileal bypass¹. In fact, this really was a digestive and mechanical solution to what actually is a behavioural disease. The results, and substantial complications, of this procedure are well known to everybody.

The experience of these operations and the increasing understanding of the behavioural basis of this condition, underlined the necessity to seek a more physiological and behavioral solution. In particular, the underlying aim of the surgery was to effect a modification in behaviour of the patient by reducing to a minimum the capacity of the stomach and thus limit the patients ability to ingest food. This solution frequently provokes a psychological conflict. This can lead to excessive food intake with repeated episodes of vomiting, the gastric pouch can dilate, the staple line can disrupt and oesophageal reflux can also occur.

So, we change the concept and from patient who can eat everything and also have a short-bowel like syndrome (malabsorption, diarrhoea, etc.) to a patient who cannot eat and with the resulting behavioural changes in nutrient intake. However, this was only the start.

In parallel with these surgical approaches, nutritionist and psychologists tried to produce a behavioural change in the dietary habits of morbidly obese patients: to eat slowly, three times per day, and to avoid eating between breakfast, lunch and dinner. In addition, the patients were educated to eat low calorie foods, etc. We must not forget that this advice was given to individuals with problems in their nutritional behaviour. Subjects with a weak will. So, if one day they were in trouble, they can forget the nutritionists and psychologists advice and can eat as much as they wish. The lack of success of these treatments has been clear to all concerned.

In fact, surgery came to avoid the possibility of interrupting the healthy dietary habits of the patients with problems in their nutritional behavior.

So, the philosophy of bariatric procedures really needs to adapt to the underlying problem that the patient actually has. Therefore, the surgical procedure that is to be carried out needs to be able to create the gastrointestinal conditions that avoid the binge habits of the patients but also allows the patient to have a quality of life comparable to that of normal subjects. A good quality of life for these patients means that food restriction need to be sustainable but adequate for the patient (not an extremely low intake for someone who is used to eating large amounts), with compensations (enough

loss of weight) and with none, or minimal, digestive (vomiting, oesophageal reflux, diarrhoea and increased bowel frequency) or experiences symptoms due to deficiencies in key nutrients (eg deficiencies in iron, calcium, proteins and vitamins). That means achieving a gastric pouch large enough to avoid the feeling of not having eaten, is long enough to avoid oesophageal reflux, but yet is still small enough to control the patients weight as is desired. Furthermore, that there is an intestinal absorptive surface that avoids the disturbances provoked by extreme malabsorption, but has been reduced enough to ensure that the patient loses weight and importantly maintains this in the long term.

It seems that these characteristics could be more readily achieved by using gastric bypass procedures (Roux Y, Mini Gastric Bypass² or the One Anastomosis Gastric Bypass³, than by all other procedures that currently are practiced today. Therefore, in 2001, 70% of the patients operated on in the USA for bariatric surgery received a gastric bypass. It is also clear that there is an increasing trend to perform this operation⁴.

The facts mentioned above demonstrate clearly that what morbid obese patients ask from surgery is for the appropriate help to change their dietary habits. They need only to change their dietary habits in order to lose weight. Moreover, by losing weight, they solve all their health, body image and psycho-social problems.

Hence, surgery is just a way to address the underlying problem. In itself, it is not the main mechanism of the underlying problem that the patient has. The type of surgery undertaken for these patients need to be simple, quick and safe. Importantly, though, it achieves what is essential — a behavioural change in the patient. This change is the nucleus of their problem and it is our central task to address this.

It is essential, therefore, that the surgeons involved in this type of surgery need to focus the treatment from the first contact with the patient with this in mind. We must centre the information and explanations regarding the whole treatment process (from the first day to two years hence) as to how the process will change their dietary habits. Following a conductual procedure. Showing them what they need to do and convincing them that following our advice precisely about everything will minimise the problems and will facilitate their weight reduction for them.

The possibility of frequent consultation (by telephone) whenever the patients have concerns or doubts is important in supporting these patients. Further guidance is the most important means available to avoid trouble and achieve success, especially during the first four months after surgery, period in which the main changes will occur.

It is also important to allow the patient to be centred on these nutritional and behavioural changes. In this respect, a precise complementary postoperative prophylactic pharmacological treatment aiming to prevent the pathophysiological events that follow this type of surgery, plays an important role in achieving success.

Once the new dietary habits are achieved and become second nature for the patient, the possibility of binge events is avoided by the surgical changes to the gastrointestinal tract, weight maintenance then becomes a consequence of the new routine of the previously morbidly obese patient.

Acknowledgement

I would like to thank Prof. Steven D Heys for the advice and supervision of the manuscript.

References

1. Buchwald H, Buchwald JN: Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg* 2002, 12:705-17.
2. Rutledge R: The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obes Surg* 2001, 11:276-80.
3. García-Caballero M, Carbajo M: One anastomosis gastric bypass: A simple, safe and efficient surgical procedure for treating morbid obesity. *Nutr Hosp* 2004, 19:317-22.
4. Stocker DJ: Management of the bariatric surgery patient. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003, 32:437-57.

Conferencia Especial

Biología de la pared vascular y síndrome metabólico

A. Esteller Pérez

Catedrático de Fisiología y Director del Centro Tecnológico Multimedia. Universidad de Salamanca.

Introducción

En los países llamados del “primer mundo” ha surgido durante las últimas décadas una alarma creciente ante las consecuencias negativas que tiene la obesidad para la salud. Así se han asociado a esta disfunción de los hábitos alimentarios patologías tan graves como algunos tipos de cáncer, la diabetes tipo II, la hipertensión arterial (HTA) y las llamadas enfermedades cardiovasculares (ECVs). Estas patologías son en su conjunto responsables de más del 60% de los fallecimientos en esta zona del mundo y general, además, un coste económico enorme. En mi opinión, en la raíz de este nuevo panorama sanitario se encuentran tres fenómenos confluyentes: los cambios en los hábitos alimentarios generados por los avances tecnológicos (cadenas de frío, tecnología alimentaria, etc.); la tendencia al sedentarismo y al consumismo alentados por la oferta de cierto tipo de ocio y por la publicidad y el alto nivel económico, respectivamente), y la ansiedad crónica que genera la necesidad de satisfacer toda apetencia, siempre que esté arropada por tendencias de grupo. La figura muestra el porcentaje de muertes por causas diferentes en el mundo desarrollado (fig. 1). Parece evidente que nos encontramos ante un fenómeno nuevo y multietiológico que ha sido inducido o potenciado por el estilo de vida de los países desarrollados.

Se revisarán a continuación las bases fisiológicas y fisiopatológicas que podrían subyacer y explicar el fenómeno conocido como “síndrome metabólico” (hasta hace bien poco “Síndrome X”), que ha sido recientemente descrito de manera sistematizada (tabla I). Así se analizan, de forma necesariamente breve, las relaciones entre las células de la pared vascular y de la sangre, el desarrollo del proceso aterosclerótico y sus factores de riesgo más importantes, los principales mecanismos de daño endotelial, especialmente el estrés oxidativo y

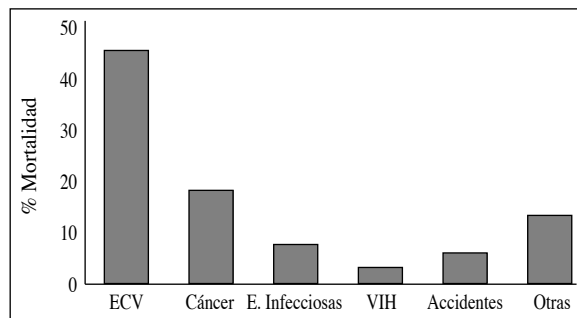


Fig. 1.—Causas de muerte en el “Mundo Occidental”.

la disfunción endotelial consecuente, y por último las manifestaciones del síndrome metabólico y las bases genéticas desencadenantes del proceso.

Enfermedades cardiovasculares

El endotelio es, gracias a sus propiedades, un órgano determinante para el buen funcionamiento cardiovascular. Cuando su fisiología se altera por daño estructural o funcional, se inicia un largo proceso que puede desembocar en patologías tan graves como el infarto de miocardio, el ictus y la patología vascular periférica. De hecho, como ya se ha indicado, la principal causa de

Tabla I
Criterios diagnósticos del Síndrome metabólico

	Hombre	Mujer
Obesidad abdominal	> 102 cm	> 88 cm
Triglicéridos (TG)	> 150 mg/dl	
HDLc	< 40 mg/dl	< 50 mg/dl
Presión arterial	> 130/85 mmHg	
Glucemia de ayuno	> 110 y < 126 mg/dl (sin diabetes)	
Resistencia a la insulina	Con o sin intolerancia a la glucosa	
Inflamación	Estado proinflamatorio	
Coagulación	Estado protrombótico	

Correspondencia: Alejandro Esteller Pérez
Centro Tecnológico Multimedia
Universidad de Salamanca
Hospedería de Fonseca
C/ Fonseca, 2, 2.ª Planta
37008 Salamanca

Recibido: 25-V-2004.
Aceptado: 30-VI-2004.

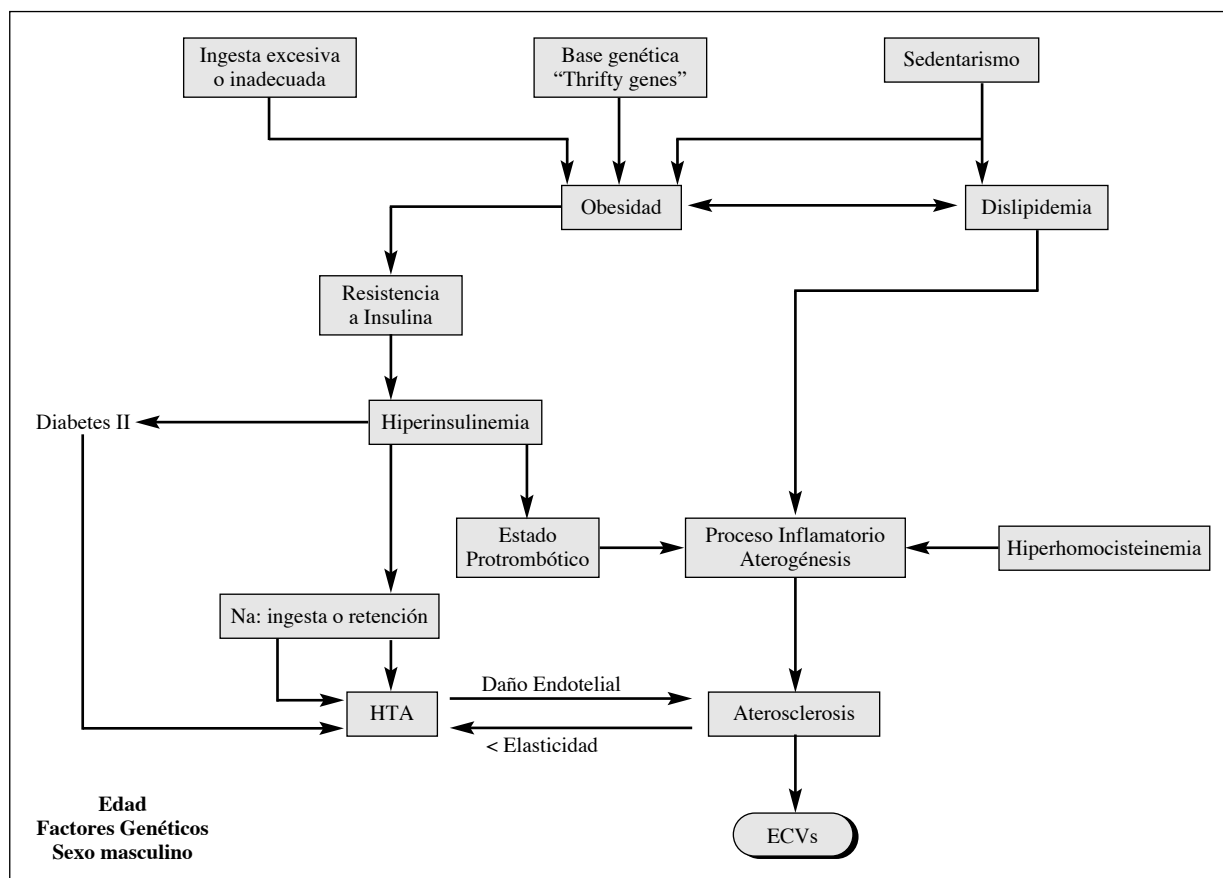


Fig. 2.—Factores de riesgo para HTA, Aterosclerosis y ECV.

muerte, en las sociedades occidentales avanzadas, son las enfermedades cardiovasculares (ECV).

La expresión clínica de las enfermedades vasculares, aunque tengan un sustrato fisiopatológico común, depende del territorio en que se produzca la isquemia; la angina de pecho, el accidente cerebrovascular transitorio y la claudicación intermitente de las extremidades inferiores tienen una patogenia similar, pero son diferentes en sus manifestaciones. El factor patogénico más importante es la HTA, que potencia y conduce a la aterosclerosis, vía final común de toda la patología cardiovascular. Sobre estas situaciones actúan, con desigual intensidad, diversos factores de riesgo, congénitos o adquiridos (fig. 2).

El aumento de la incidencia de las ECV se ha frenado en la última década como consecuencia de los cambios en los hábitos de dieta y de actividad física. El mejor conocimiento de los mecanismos del estrés oxidativo y la forma de paliarlo han contribuido sin duda a esta evolución menos sombría.

Estructura vascular

Los vasos sanguíneos están formados por una capa adventicia y una capa media formada por células

musculares lisas (CMLV) de potencia variable. Además, en la parte más interna se localiza la capa íntima formada por el endotelio de estructura variable según el tipo de vaso (arterial o venoso, grandes vasos, medianos o microvasculatura) y el territorio (cerrado, continuo, discontinuo o fenestrado).

Las células endoteliales forman una monocapa continua que tapiza la cara luminal interna de las arterias, las venas, los capilares y los vasos linfáticos, con una estructura muy organizada que asegura el acoplamiento funcional entre ellas. En el endotelio podemos encontrar dos zonas especializadas, la apical o luminal y la basal que interacciona con las proteínas de la matriz extracelular (MEC) de la lámina basal a la que está firmemente adherida, anclando las células al subendotelio. La MEC está compuesta fundamentalmente por glucoproteínas (laminina, fibronectina, vitronectina, trombospodina, entactina, heparan sulfato y factor Von Willebrand, entre otros).

Funciones del endotelio

El endotelio no expresa sus funciones de manera homogénea ya que existe una heterogeneidad que depende del tipo de vaso y del territorio en el que se en-

cuentre. Así, por ejemplo, la permeabilidad es especialmente importante en los endotelios capilares y su intensidad está restringida por el tipo de endotelio. Así desde el endotelio cerrado de los capilares cerebrales, hasta el endotelio fenestrado del hígado encontramos una gradación ascendente en la facilidad de paso de sustancias. Pero el endotelio vascular no es simplemente una barrera que separa la sangre de la pared vascular, sino también un importante órgano que está implicado en numerosas actividades por su capacidad de modificar su funcionalidad y regular la síntesis de diversos factores, en respuesta a cambios humorales, químicos o mecánicos en la sangre o en las células sanguíneas.

Así participa en diversas funciones de las que destacan, por su importancia para mantener la fisiología cardiovascular, las siguientes:

- El mantenimiento del tono vascular y, por tanto, de la presión arterial, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.
- La capacidad de expresar moléculas de adhesión que a su vez controlan el reclutamiento de leucocitos al subendotelio, donde serán activados participando en el proceso inflamatorio.
- La creación de una superficie no trombogénica por la presencia de cargas eléctricas negativas y por la síntesis de inhibidores de la agregación plaquetaria.

• La síntesis y liberación de sustancias reguladoras del crecimiento del fenotipo de la migración de las células musculares lisas.

En estas funciones tienen un papel especialmente importante los factores sintetizados por el endotelio vascular (fig. 3).

Así en el tono vascular participan vasodilatadores como la PGI_2 , el NO o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) especialmente importante en vasos pequeños, y también sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano A_2 (TXA_2), la endotelina (ET1) o radicales libres de oxígeno (RLO). No hay que olvidar tampoco que una buena parte de la actividad de la enzima de conversión (ECA) y la producción de angiotensina II está asociada a las membranas plasmáticas de las células endoteliales.

En la actividad antiagregante y antitrombótica participan el NO y la PGI_2 , así como moléculas como el heparán sulfato, la proteína C y el factor activador del plasminógeno (t-PA). Con actividad opuesta se pueden citar al TXA_2 , factor Von Willebrand (FvW), factor tisular (FT) y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI). La proliferación de las células de la pared, especialmente las CMLV, está especialmente regulada de manera inhibitoria por el NO y la PGI_2 y activadora por la endotelina 1 y la angiotensina II (fig. 4).

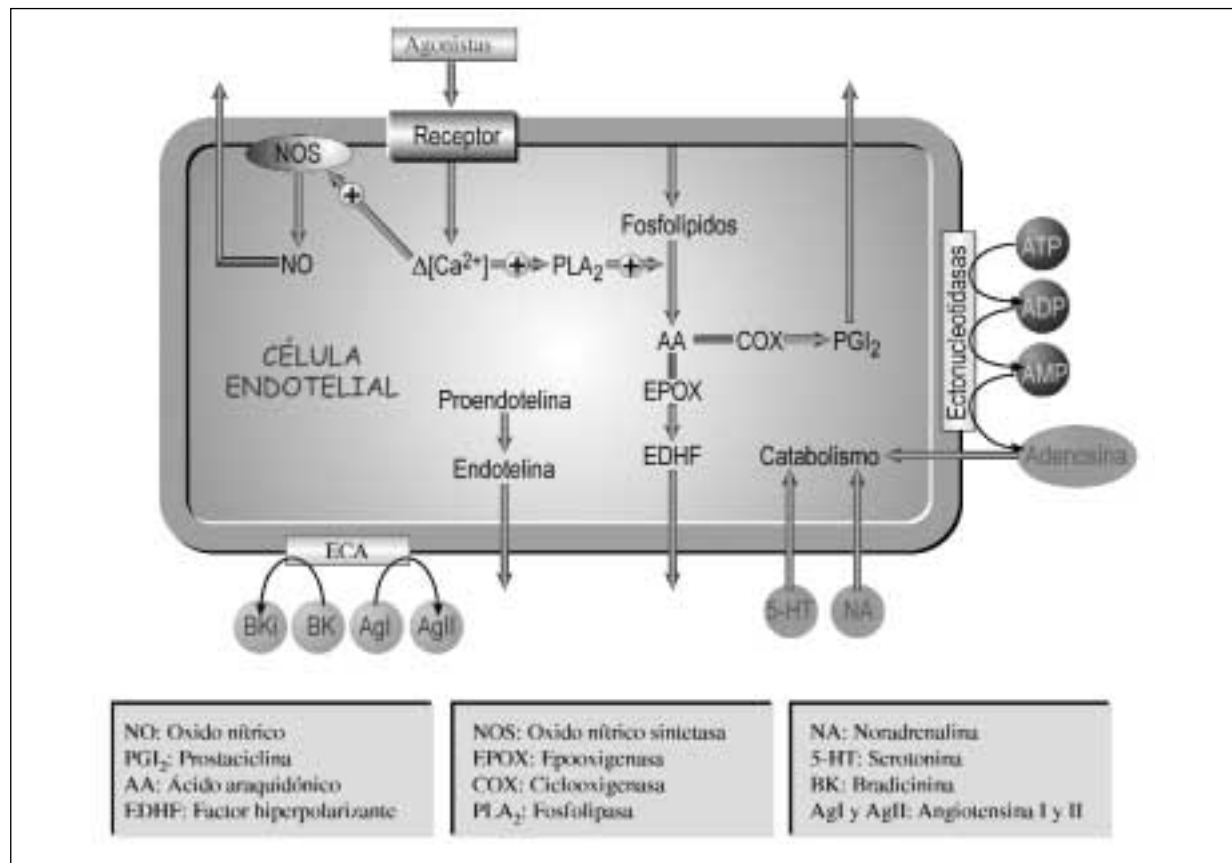


Fig. 3.—Papel de las células endoteliales en la formación, liberación, captación y/o degradación de mediadores vasoactivos.

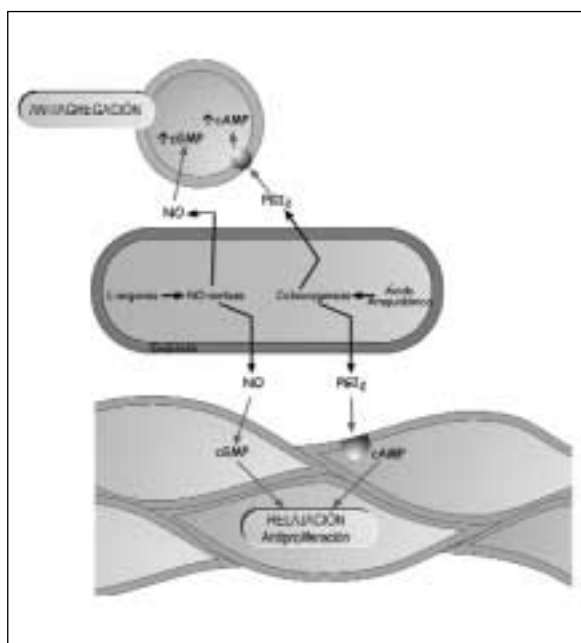


Fig. 4.—Relación entre células endoteliales, CMLV y plaquetas.

Por tanto, la fisiología vascular es dependiente de la integridad del endotelio porque mantiene un equilibrio entre la actividad biológica de sus factores y la de aquellos otros del mismo o distinto origen que la alteran. Entre las situaciones que más afectan a la estructura y actividad del endotelio, la aterosclerosis es, sin duda, la más importante.

Aterosclerosis

Denominamos aterosclerosis al engrosamiento y la acumulación focal de lípidos y macrófagos en la íntima arterial que origina un endurecimiento de la pared arterial. Se puede complicar con trombosis.

El término aterosclerosis no es sinónimo de arteriosclerosis, ya que éste engloba aquél y a:

- La arteriosclerosis de Mönckberg se caracteriza por calcificaciones en la media de las arterias musculares. Al no producir estenosis, no hay clínica.
- La arteriolosclerosis que se caracteriza por engrosamiento de la íntima (hialina o hiperplásica) de arterias pequeñas y arteriolas. Puede producir estenosis e isquemias localizadas (nefropatías).

La aterosclerosis es un proceso dinámico de la íntima arterial, durante el cual se establecen interacciones bidireccionales tanto con el endotelio y la sangre como con las células musculares lisas de la capa media. Las turbulencias del flujo sanguíneo en determinadas zonas de la circulación junto a fenómenos mecánicos debidos a la presión arterial condicionan la aparición de fenómenos adaptativos en la íntima, lo que explica que su grosor no sea uniforme y justifica la presencia de disfunciones locales en el revestimiento endotelial, que son la base del inicio del proceso de ateromatosis.

El inicio de las lesiones ateroscleróticas (fig. 5), *xantoma de la íntima*, suele producirse muy tempranamente, incluso durante la lactancia. Su distribución no coincide con los procesos ateroscleróticos posteriores

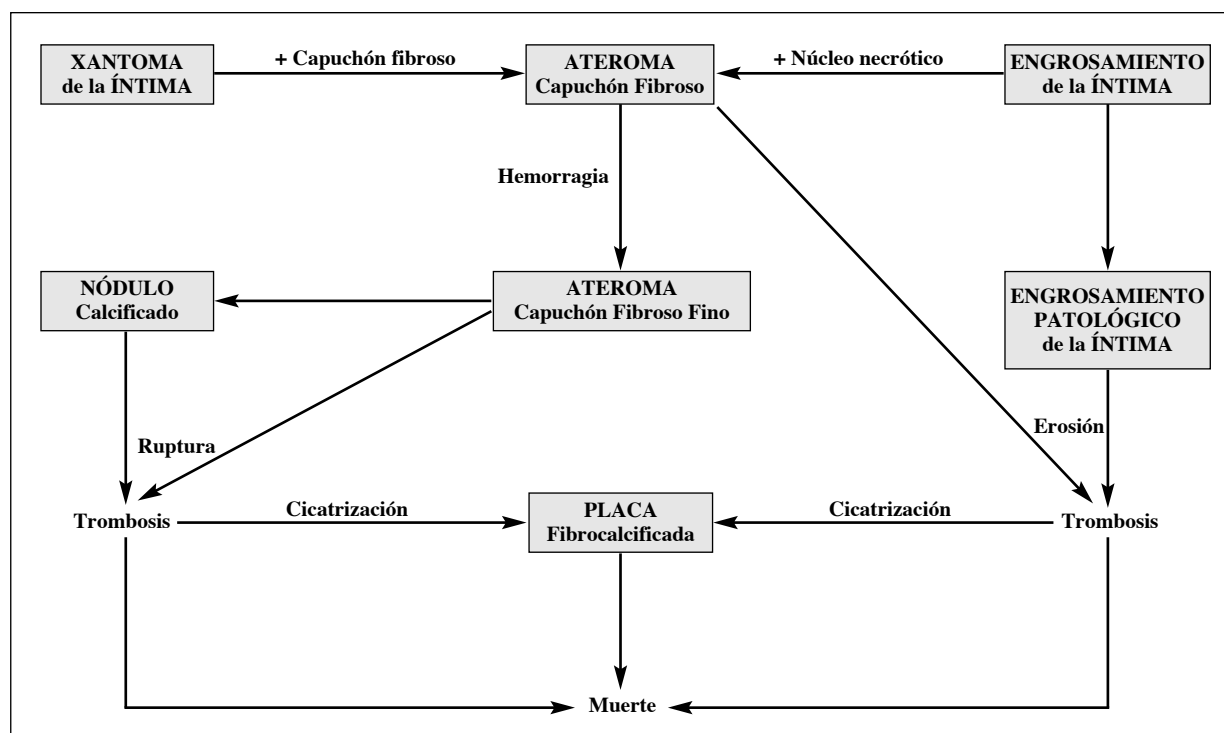


Fig. 5.—Etapas y evolución de la aterosclerosis. A mayor grosor de las flechas, mayor probabilidad de la vía evolutiva.

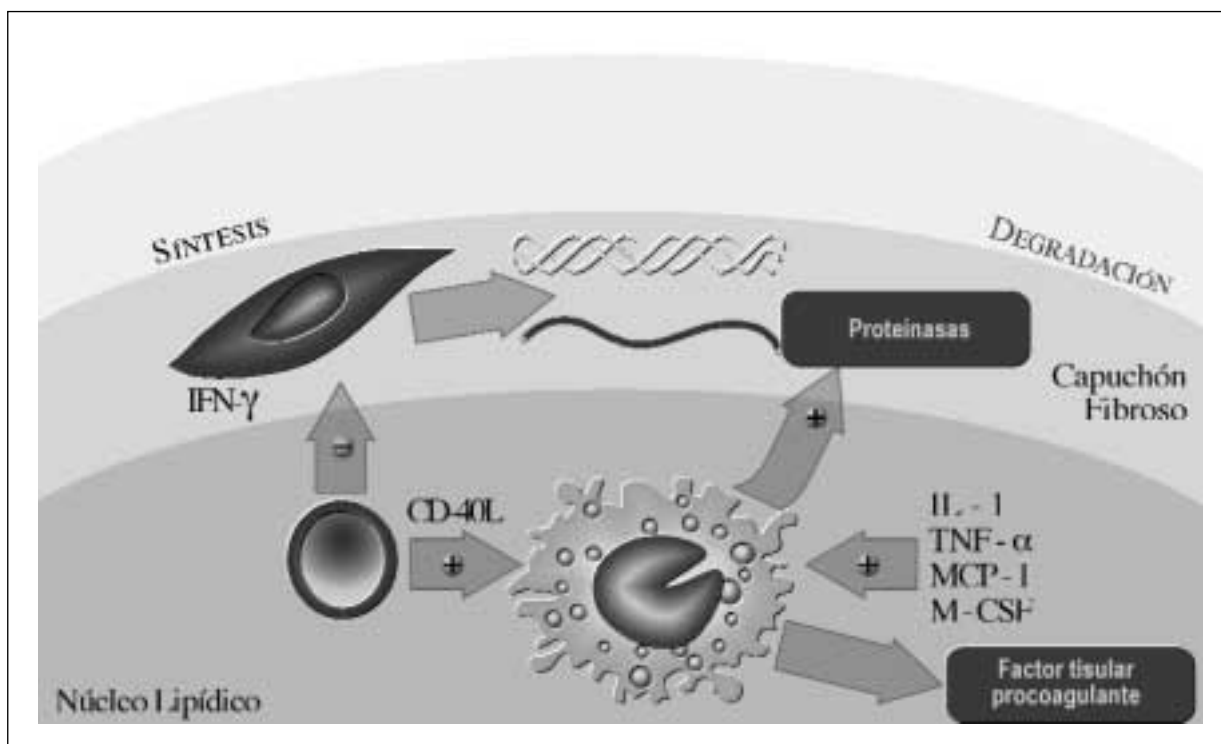


Fig. 6.—Liberación de factores que inhiben la síntesis y activan la degradación de la MEC desde células inflamatorias.

lo que hace dudar que sea el auténtico origen de estas lesiones. El *engrosamiento de la íntima* se presenta como un trastorno de la función endotelial, sin cambios morfológicos manifiestos, caracterizado por una reactividad vascular alterada y una disminución de la síntesis de óxido nítrico. A ello se une el depósito de lipoproteínas procedentes de la sangre, *engrosamiento patológico de la íntima*, que se asocian a los proteoglicanos de la íntima y sufren procesos oxidativos y de glucosilación. La primera alteración macroscópica es la acumulación focal en la íntima de células espumosas, macrófagos y CMLV cargados de lípidos. Todo ello desencadena una respuesta inflamatoria, con una serie de procesos que van desde la expresión de proteínas quimiotácticas (MCP-1) y moléculas de adhesión (VCAM-1) a la producción de factores proliferantes (M-CSF) y de crecimiento y a la agregación plaquetaria, como se explica más tarde.

El *ateroma* tiene un núcleo lipídico rodeado de macrófagos, linfocitos T y miocitos. A partir del ateroma se forma el *fibroateroma*, en el que entre la luz vascular y el núcleo lipídico se produce una proliferación de miocitos sintetizadores de colágeno, de manera que la matriz extracelular de la íntima se ve sustituida por una fibrosis que engloba tanto las células como los lípidos del ateroma (síntesis de proteínas de la matriz extracelular). En esta fase se produce ya oclusión de la luz vascular, por lo que pueden aparecer manifestaciones clínicas isquémicas. Aparecen síntomas en el momento en que se desarrollan en la placa trombosis o

hematomas que, al aumentar de forma aguda el tamaño de la lesión, producen una reducción brusca de la luz del vaso. En general, el proceso se inicia con la aparición de fisuras en la superficie luminal de la placa o incluso con su rotura, ya que se inhibe la síntesis y aumenta la degradación de las proteínas de la MEC (fig. 6). Este fenómeno puede dar lugar a la embolización de cristales de colesterol. En la evolución posterior aparecen fenómenos de cicatrización, calcificación o fibrosis, que estabilizan la lesión.

Disfunción endotelial

De forma general, se puede definir la disfunción endotelial como la serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión o degradación de los factores que se generan en el endotelio. Los mecanismos responsables de dichas alteraciones pueden originarse tanto por cambios en los receptores como de las señales intracelulares de transducción, o incluso por modificaciones en la respuesta de las células diana de dichos factores. La disfunción endotelial no es homogénea en sus características y su distribución, varía en función de la patología asociada, así como con el lecho vascular que se considere.

En la mayor parte de las lesiones ateroscleróticas, la función vascular del endotelio está atenuada, o incluso ha desaparecido. Las diversas formas de disfunción endotelial incluyen:

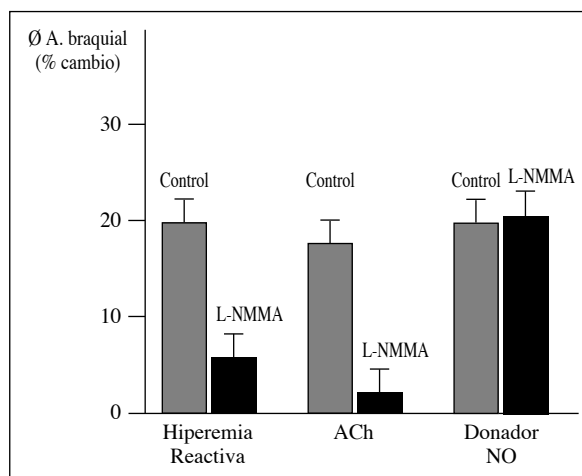


Fig. 7.—Cambios en el diámetro de la arteria braquial en controles o individuos tratados con un inhibidor de la NOS, inducidos por hiperemia reactiva, administración de acetilcolina o de un donador de NO.

- Menos liberación de NO, prostaciclina o EDHF.
- Aumento de liberación de endoperóxidos.
- Aumento de producción de radicales libres de oxígeno.
- Aumento de liberación de endotelina.
- Disminución de la sensibilidad del músculo liso vascular a los vasodilatadores de origen endotelial.

Tono vascular

Diversos estudios han demostrado una menor respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en aterosclerosis que en individuos controles, aunque la respuesta vasodilatadora al nitroprusiato sódico fue similar en ambos grupos. Estos datos sugieren que el mecanismo de relajación del músculo liso vascular dependiente de NO-GMPc no está alterado en la aterosclerosis, mientras que existe una alteración que afecta la producción, liberación o degradación del NO. Además, la respuesta constrictora al inhibidor de la síntesis de NO, L-NMMA, reduce el flujo sanguíneo braquial en mayor proporción en la aterosclerosis que en los controles.

La evaluación de la disfunción endotelial en relación con el tono vascular se puede realizar mediante técnicas de ultrasonidos (fig. 7) en arteria braquial.

Adhesión y activación de leucocitos

La disfunción endotelial también permite una mayor interacción de las plaquetas y monocitos con la pared vascular. La expresión de factores de reconocimiento y adhesión por parte de las células circulantes y de las endoteliales se activa tras daño endotelial o procesos inflamatorios. El tráfico de leucocitos en la microcirculación es crítica para la respuesta inmune

normal de los tejidos. El reclutamiento de leucocitos está estrechamente regulado por la expresión secuencial de moléculas de adhesión específicas en la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales. Las selectinas median la marginación y el rodamiento, mientras que las integrinas y las inmunoglobulinas permiten a los leucocitos la adhesión y la diapédesis.

La activación de los leucocitos modifica una serie de funciones vasculares, promoviendo la producción de eicosanoides, favoreciendo la adhesión celular y activando inicialmente la quimiotaxis. Además el leucocito activado participa en fenómenos de defensa activando la NOSi que permite producir de forma local cantidades importantes de NO. Este NO en exceso puede generar daño oxidativo que a su vez puede reducir la cantidad de NO de origen endotelial poniendo en marcha un círculo vicioso que hace procesar la lesión endotelial (fig. 8).

Agregación plaquetaria y proliferación celular

Cuando se produce una lesión vascular, además de la adhesión de las plaquetas en el lugar afectado, se pone en marcha el mecanismo de la coagulación tanto por la secreción tisular (FT) como por la exposición de la superficie desendotelizada. De esta forma, se activa la cascada enzimática de la coagulación que da lugar la aparición de trombina la cual actúa, por una parte, como potente activador plaquetario y, por otra, como catalizador de la formación y estabilización de redes de fibrina. La respuesta al estímulo de activación del sistema de la coagulación debe estar localizada, ampliada y modulada en el lugar del daño vascular.

Pero el daño endotelial, además del limitar la liberación de factores antiagregantes y antiproliferativos,

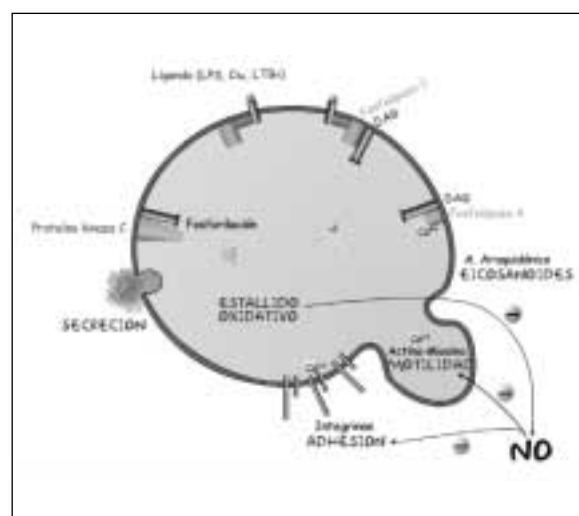


Fig. 8.—Alteraciones (síntesis de eicosanoides, adhesión, quimiotaxis, secreción lisosomal y estallido oxidativo) inducidas por la activación de leucocitos.

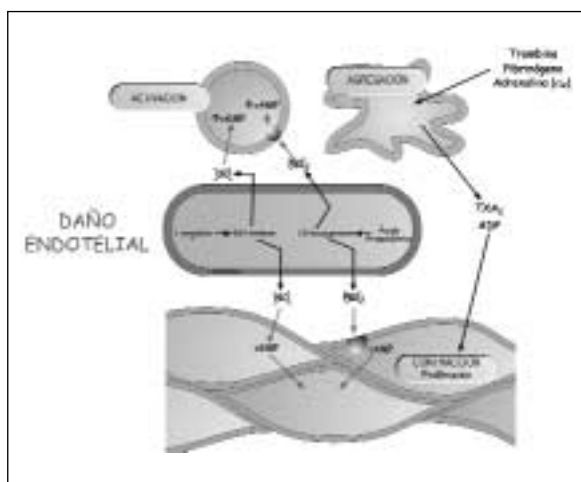


Fig. 9.—Disfunción endotelial y activación de la agregación plaquetaria y la proliferación de las CMLV.

favorece los procesos trombóticos de manera indirecta. Este fenómeno, junto con la activación de la proliferación de CMLV, hace avanzar el proceso aterogénico y acelera los procesos trombóticos (fig. 9).

Mecanismos de daño endotelial

El endotelio, como consecuencia de su localización anatómica, está expuesto a las fuerzas mecánicas sanguíneas. Esto es especialmente importante en las grandes arterias y especialmente en las zonas de bifurcación donde el flujo laminar se vuelve turbulento. Así la actividad mecánica de la presión arterial, responsable de un incremento de las fuerzas de cizalla sobre las células endoteliales vasculares, pasa a ser uno de los

mecanismos inductores de la disfunción endotelial. Ello puede dar lugar a modificaciones estructurales y/o funcionales que afectarían a la producción o a la liberación de los distintos factores vasoactivos, así como a la respuesta de dichos agentes. La disfunción endotelial se manifiesta como una reducida respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio, o una mayor respuesta constrictora dependiente o independiente del endotelio, como consecuencia de una alteración del equilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores. Esto se asocia además a una elevación de las resistencias vasculares periféricas totales.

En resumen, la activación mecánica a corto plazo favorece la hiperpolarización de las CMLV y por tanto su relajación y activa la liberación de sustancias vasodilatadoras como NO y PGI₂. A largo plazo favorece la producción de factores de crecimiento (PDGF), de factores procoagulantes (FT) y de moléculas de adhesión (Selectinas, integrinas, VCAM-1 e ICAM-1).

Daño oxidativo

El metabolismo oxidativo genera ATP en la cadena respiratoria de las mitocondrias, produciéndose agua como resultado de la adición de cuatro electrones al O₂. Como subproducto se forma oxígeno molecular con electrones desapareados (fig. 10). En otras reacciones intracelulares se pueden formar peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y aniones superóxido. Desde el mismo NO se pueden formar peroxinitritos y radicales hidroxilo. Las células son capaces de defenderse contra estos radicales deletéreos. Para ello utilizan reacciones, catalizadas por enzimas, que los transforman y eliminan. Además las defensas antioxidantes endógenas (glutathione, bilirrubina, albúmina, ferritina, etc.), o exógenas (Vit. C, Vit. E, β-caroteno, etc.),

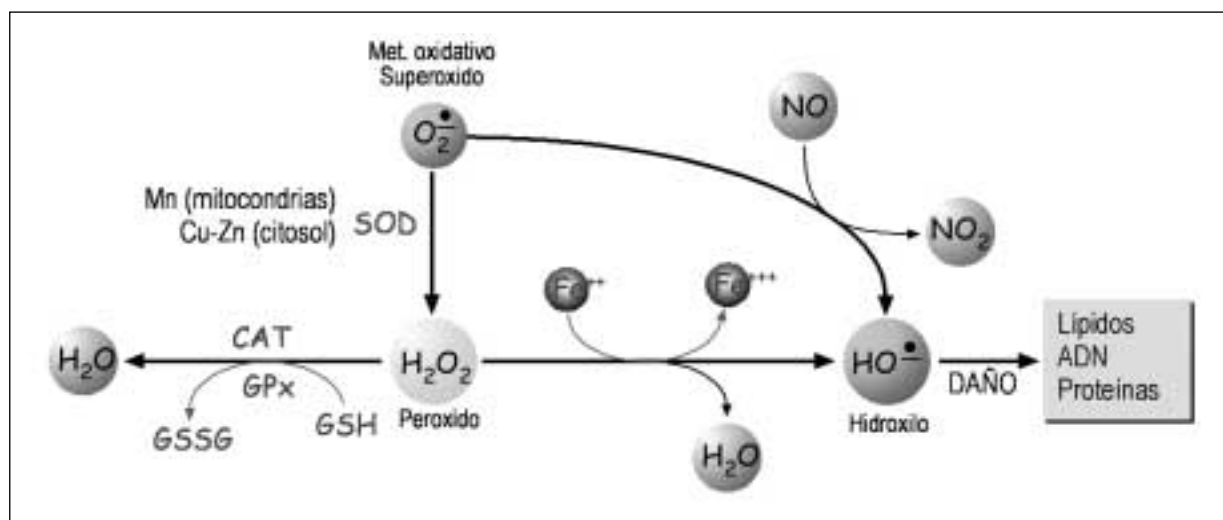


Fig. 10.—Estrés oxidativo. Principales radicales libres y enzimas antioxidantes. El aumento no controlado de la razón oxidantes/antioxidantes provoca daño.

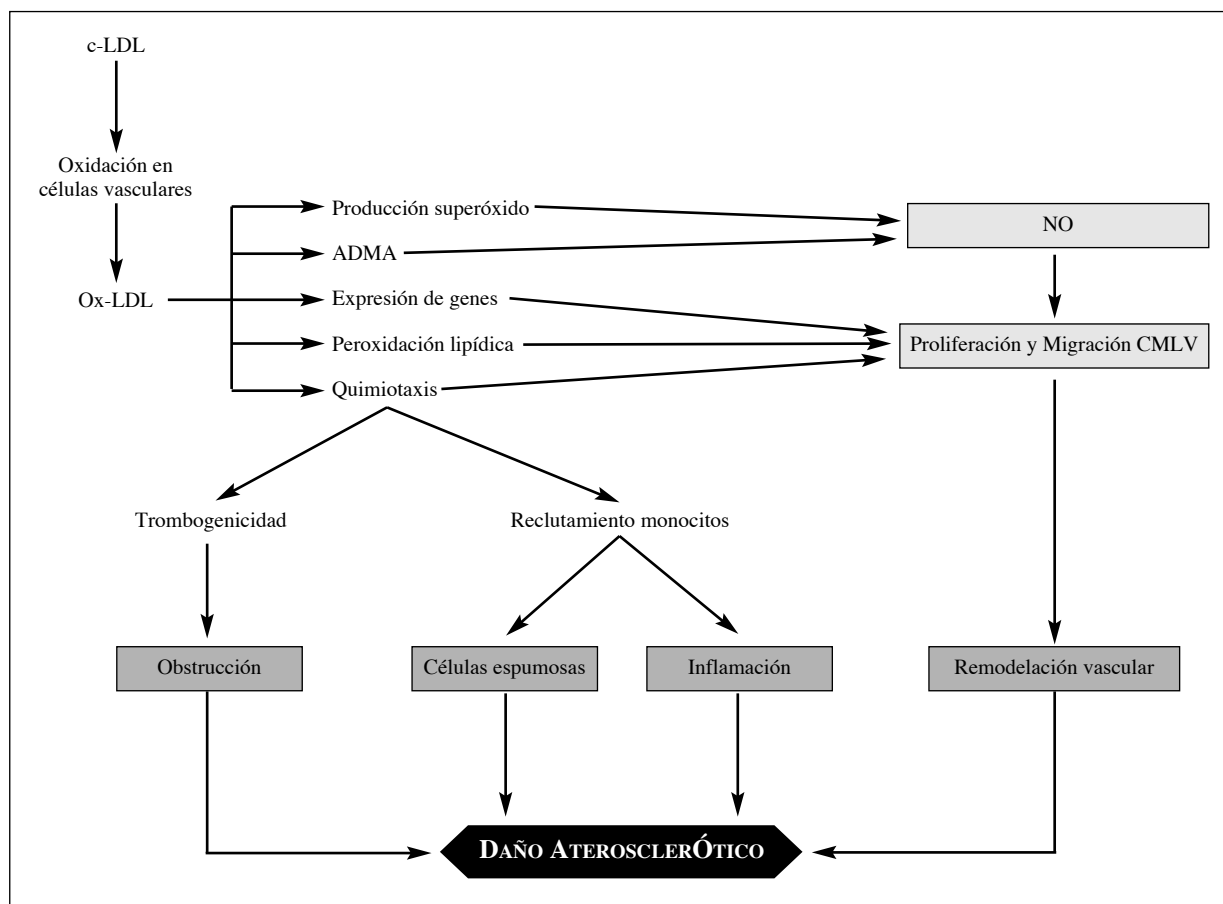


Fig. 11.—Distintas acciones de las LDL-ox que promueven la aterosclerosis.

ayudan para evitar el daño oxidativo. No obstante, en determinadas situaciones de daño intenso o crónico, los radicales libres pueden causar peroxidaciones que dañan membranas, ADN, estructuras celulares y pueden producir la muerte celular.

Dislipemias y disfunción endotelial

La teoría que relacionaba la aterogénesis con niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ha sido sustituida por la que lo hace con la presencia de LDL oxidadas (LD-ox).

Hay muchas pruebas que relacionan la aterosclerosis con aumento de la peroxidación lipídica y del estrés oxidativo. Las lipoproteínas LDL, al ponerse en contacto con las paredes de las arterias, sufren una oxidación progresiva por parte de las células endoteliales, las CMLV y los macrófagos. La hipercolesterolemia aumenta tanto la cantidad de LDL que penetra en las paredes arteriales como su oxidación. La LDL oxidada (LDL-ox) es captada por los macrófagos, a través de receptores específicos de eliminación e induce la formación de células espumosas características de la aterosclerosis. Incluso las LDL mínimamente

modificadas, no suficientemente oxidadas como para ser reconocidas por los receptores de eliminación, son capaces de afectar profundamente la expresión génica en células vasculares, produciendo una disminución en la producción de NO, aumentando el tono vascular y promoviendo el reclutamiento de monocitos y células T a través del aumento de expresión de moléculas de adhesión y factores quimiotácticos.

Las LDL-ox pueden, por múltiples mecanismos (fig. 11), modificar la estructura y la función de la pared vascular que conducen a la aparición de vasoconstricción, lesión endotelial, depósito lipídico, proliferación del músculo liso vascular y activación de la agregación plaquetaria. Las LDL-ox infiltran el espacio subendotelial donde se acumula y se capta por monocitos y macrófagos, que se transforman en células espumosas y posteriormente, en conjunción con otros factores, dan lugar a la formación de la estría grasa.

El mecanismo por el cual la producción de NO está reducido en hipercolesterolemia (LDL-ox) y en otras alteraciones metabólicas asociada con la aterogénesis parece ser multifactorial. Entre estos mecanismos se incluye el aumento de producción de radicales libres de oxígeno, la disminución de la síntesis

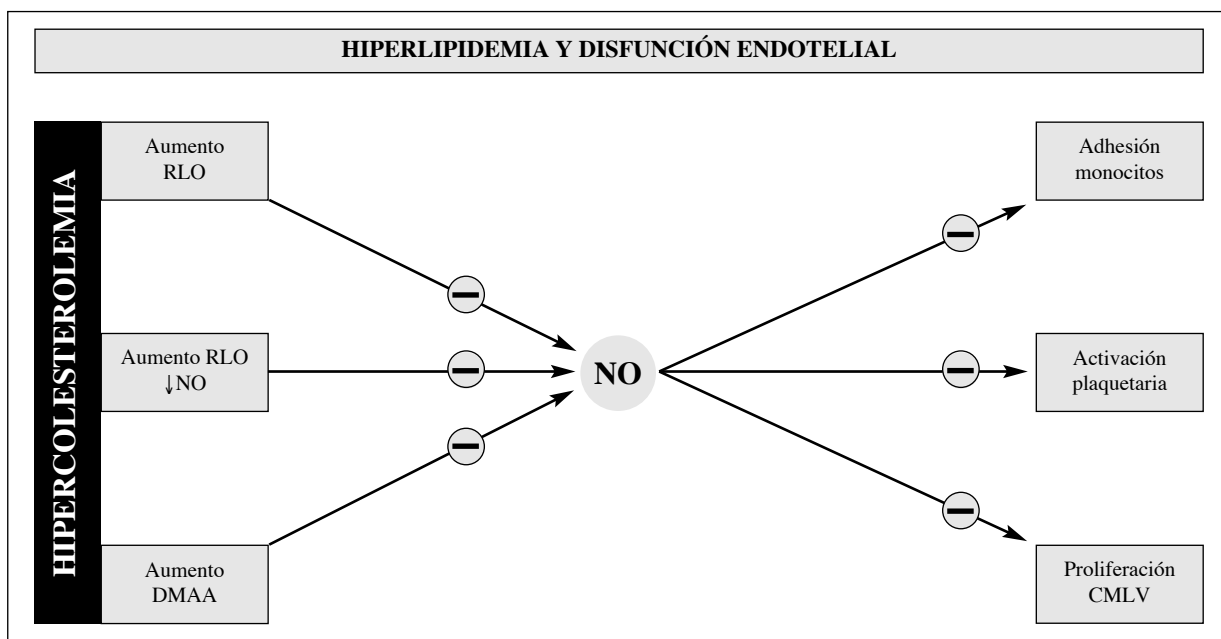


Fig. 12.— Vías por las que la hipercolesterolemia, al inhibir la síntesis de NO, promueve procesos proaterogénicos.

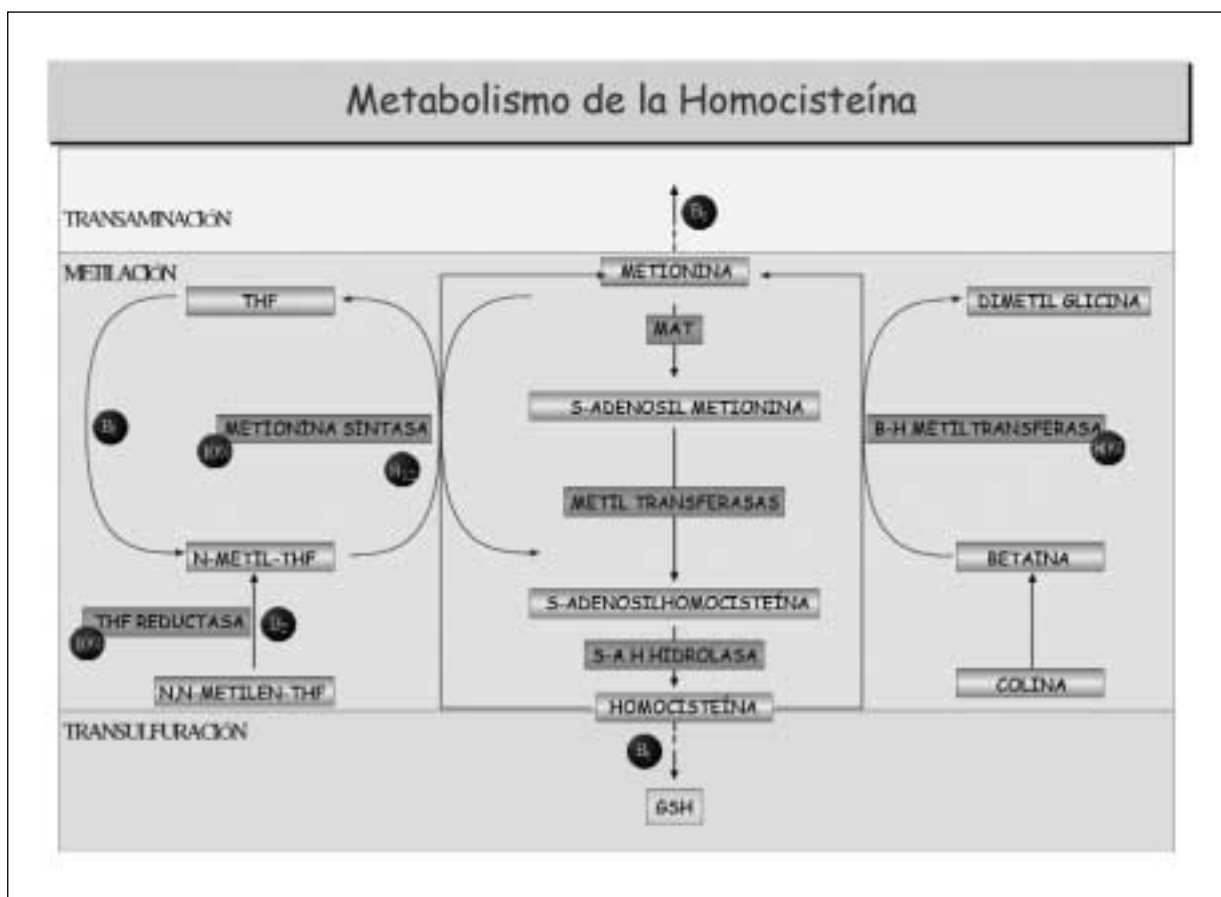


Fig. 13.— Vías metabólicas de la homocisteína. Las enzimas recuadradas en un tono más claro son aquellas para las que se han descrito mutaciones. Los números indican orden de importancia enzimática.

Tabla II*Factores que modifican la Homocisteinemia:*

No modificables

- Edad
- Sexo (hasta menopausia)
- Mutaciones

Modificables

- Hormonas: estrógenos, Tiroideas, Cortisol
- Dieta: Complejo B
- Hábitos: Tabaco, Sedentarismo
- Fármacos

de NO, y la acumulación de inhibidores endógenos del NO como la dimetil arginina asimétrica (DMAA). Esta molécula compite con la arginina reduciendo la síntesis de NO.

Asimismo, en eritrocitos y CMLV en cultivo, la presencia de LDL-ox modifica el transporte iónico transmembranario y aumenta la concentración de Ca^{++} libre citosólico, lo que probablemente explique el aumento de reactividad vascular en arterias.

Las LDL-ox también inducen apoptosis en las CMLV así como la transformación de un fenotipo contráctil a un fenotipo secretor, características de las células de la placa. Las LDL-ox son factores quimiotácticos para las CMLV y facilitarían su proliferación y posterior migración de la media a la íntima, contribuyendo no sólo al desarrollo de la placa arteriosclerótica, sino también al aumento de las resistencias vasculares periféricas y al remodelado vascular.

Los niveles elevados de LDL-ox, además de causar disfunción endotelial, alterar la función vascular y producir aterogénesis, favorece los procesos trombóticos al modificar el equilibrio entre factores protrom-

Tabla III*Mecanismos a través de los que la hiperhomocisteinemia aumenta el riesgo de ECVs**Mecanismos de la homocisteína:*

Hipertensor

- < NO
- > Catecolaminas

Oxidativo

- Inhibe SOD

Dislipidemiante

- > LDL, TG, CT
- < HDL

Protrombótico

- Inhibe AT-III, Prot C y t-PA
- Activa: TXA₂, FvW, Trombomodulina, Factor V y FT

Tabla IV*Receptores nucleares que actúan como factores de transcripción activados por ligando (R. Huérfanos)*

- Se conocen tres tipos: α , γ y δ
- Regulan la expresión de genes que controlan glucemia, lipidemia, tono vascular y los procesos inflamatorios.
- Se desactivan por la obesidad, aumentando aterosclerosis y riesgo de ECVs.

bóticos y fibrinolíticos y al disminuir los niveles de NO induciendo el paso final del proceso aterosclerótico, la oclusión vascular (fig. 12).

En conclusión, las LDL-ox contribuyen de manera significativa al aumento de la reactividad vascular, son potentes aceleradoras del proceso arteriosclerótico y facilitan los procesos de trombosis.

Hiperhomocisteinemia y disfunción endotelial

Desde hace muchos años se ha sugerido que la acumulación del aminoácido homocisteína es causa de daño endotelial y así se le ha señalado como factor de riesgo para el desarrollo de ECVs.

El metabolismo de la homocisteína es muy variado y en la mayor parte de las rutas existen enzimas que necesitan como cofactor vitaminas del grupo B (fig. 13).

Sus niveles en sangre se pueden alterar por muchas causas genéticas o adquiridas, modificables o no modificables (tabla II).

Tabla V*Principales acciones de los PPAR*

PPAR γ : Adipocitos, monocitos, macrófagos, endoteliales y CMLV.

Su activación:

- Aumenta NO, disminuye PA.
- Inhibe expresión de VCAM, MCP-1 y MCS-F y Proteinasa.
- Disminuye TG y resistencia a la insulina (GLUT-4 y GLUT-2).

PPAR α : Hígado

Su activación:

- Disminuye TG, Apo C.
- Aumenta HDL (Apo A).
- Aumenta sensibilidad a la Insulina.
- Reduce trombosis.

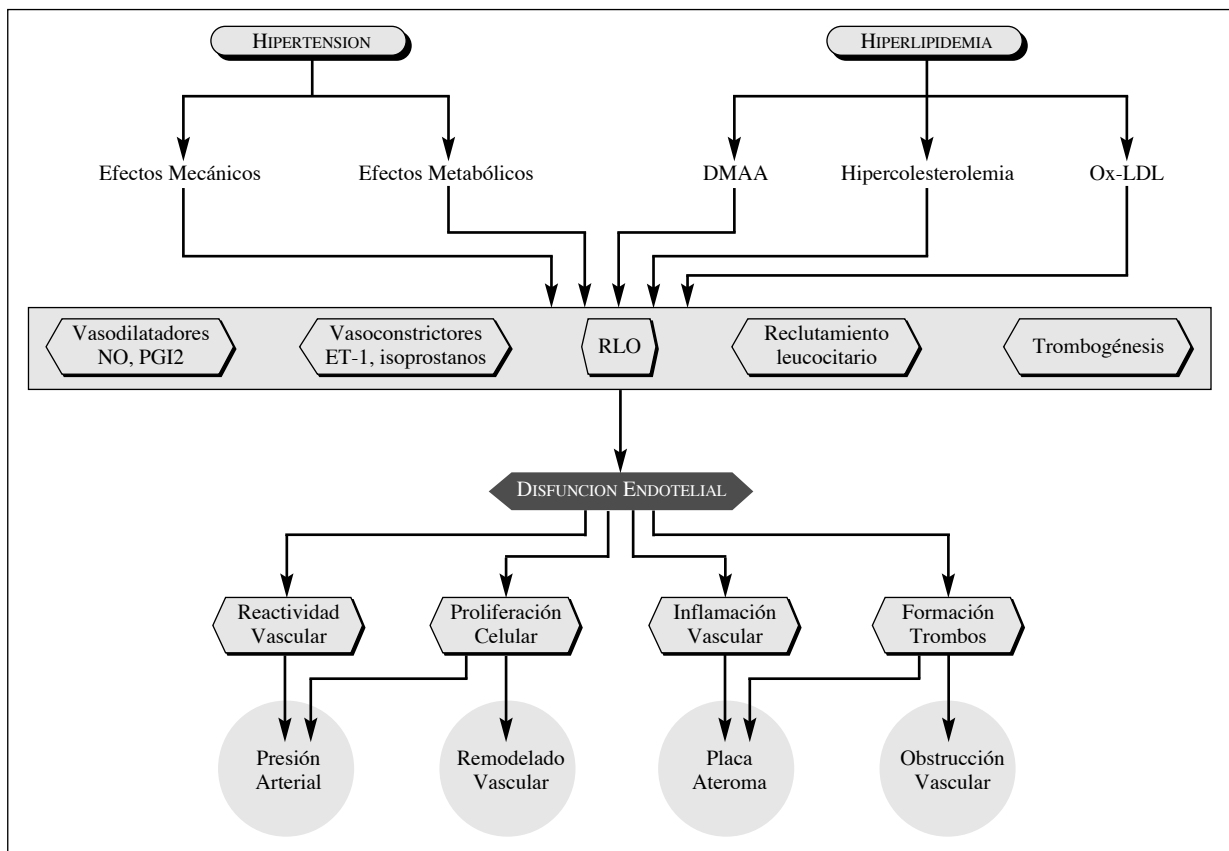


Fig. 14.—Mecanismos por los que la HTA y la hiperlipidemia generan disfunción endotelial y consecuencias cardiovasculares.

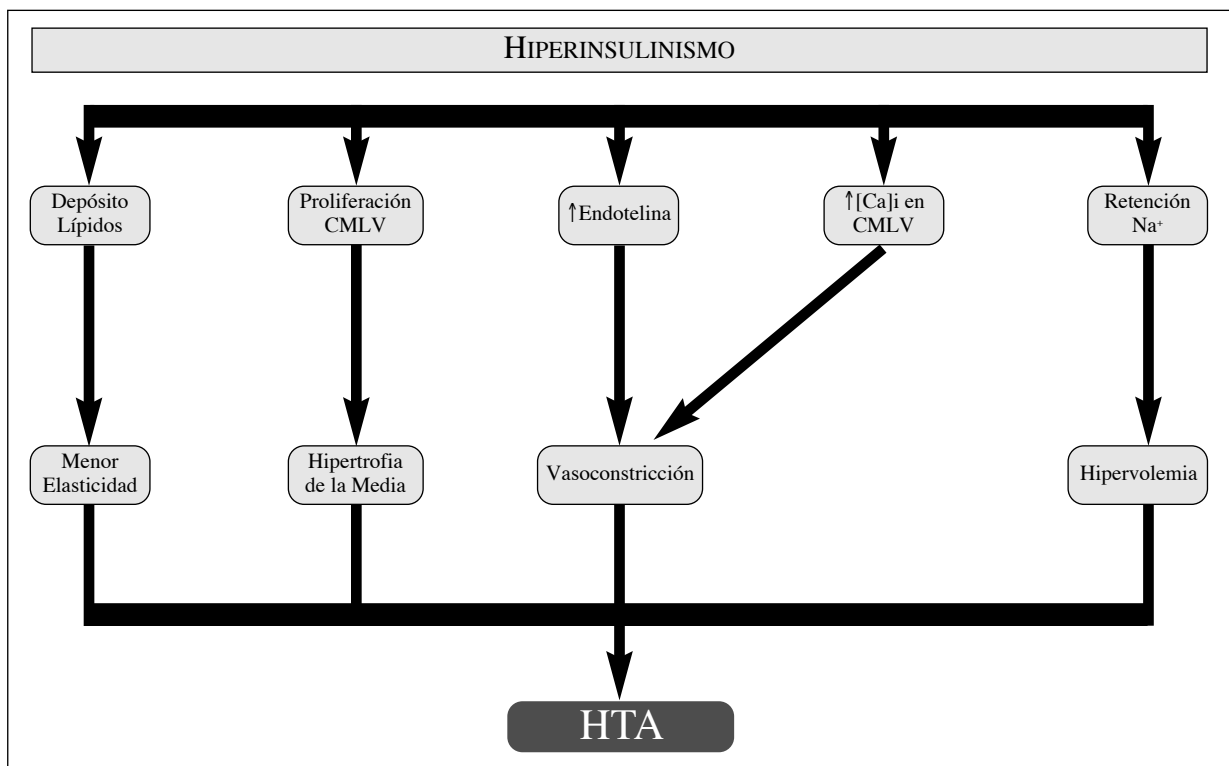


Fig. 15.—Mecanismos por los que el hiperinsulinismo genera HTA.

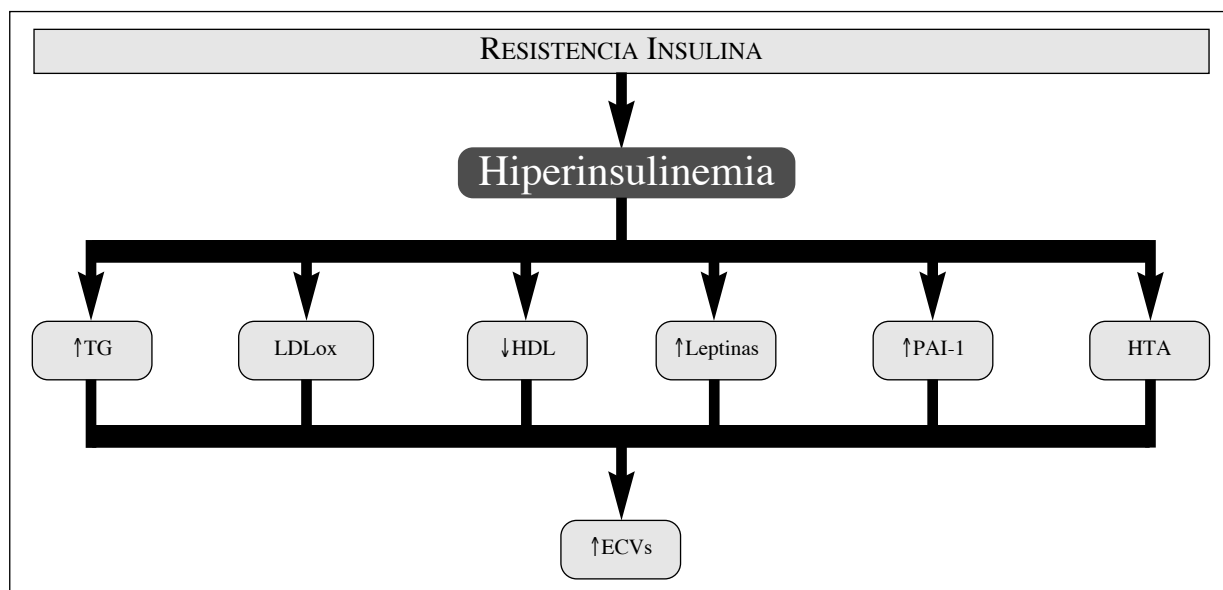


Fig. 16.—Mecanismos de la resistencia a insulina y riesgo de ECV.

Se han descrito muchos mecanismos para explicar su papel en la disfunción endotelial y en la génesis de las ECVs (tabla III).

Papel sinérgico de la HTA y la hiperlipemia en la génesis de la disfunción endotelial

En la figura 14 se resumen las vías por las que la HTA y la hiperlipidemia se consideran dos factores de riesgo sinérgicos. Su presencia conjunta exige de una estructura terapéutica más potente para evitar la aparición de enfermedades cardiovasculares.

Obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinismo en la génesis de la disfunción endotelial

En las figuras 15 y 16 se resumen las vías por las que estos tres factores de riesgo, encadenados temporalmente, promueven la disfunción endotelial y la incidencia de ECVs.

Receptores nucleares huérfanos (PPARs) en la génesis de la disfunción endotelial

Los cambios en los hábitos de vida (sedentarismo e ingesta inadecuada o excesiva) y ciertos factores genéticos (“genes ahorativos”) se pueden considerar como factores desencadenantes de todos los procesos descritos. Se escapa a esta revisión su revisión. No obstante, y por su posible utilización terapéutica, sí se resume el papel de los receptores nucleares huérfanos denominados PPAR (tablas IV y V).

Resumen y recomendaciones

En este artículo se han revisado los factores de riesgo que participan en la génesis de las enfermedades cardiovasculares. Los fenómenos generados por los cambios en los hábitos de vida, junto con la influencia negativa de los denominados “genes ahorradores” que, en estas nuevas condiciones, son claramente desfavorables y explican la incidencia tan masiva de enfermedades cardiovasculares en el mundo occidental. En la etiopatogenia de las mismas destacan los fenómenos oxidativos de los lípidos de la pared vascular y las alteraciones dietarias que llevan al aumento de los niveles de homocisteína en sangre que, a su vez, potencian el primero alterando el equilibrio oxidantes/antioxidantes. Ante este panorama es imprescindible conseguir una modificación en los hábitos de vida que incluyan un control racional de los alimentos a ingerir, un incremento regulado de la actividad física y el abandono del consumo de sustancias tóxicas, entre las que el tabaco destaca por derecho propio.

Referencias

- Díez J: “Enfermedad vascular e hipertensión arterial”, Harcourt Brace, 1997.
- Esteller A y Cordero M: “Fundamentos de Fisiopatología”, 2.^a reimpresión. MacGraw Hill-Interamericana, 2002.
- Goodnight SH y Hathaway WE: “Disorders of Hemostasis & Thrombosis”, McGraw Hill. 2.nd Edition, 2001.
- Greger R y Windhorst U: “Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration”, Springer-Verlag, 1996.
- Levick JR: “An Introduction to Cardiovascular Physiology”, 4.^a edición, Arnold Butterworths, 2003.

Loscalzo J, Creager MA y Dzau VJ: "Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases", Little Brown and Company, 1996.
McCully KS: "The Biomedical Significance of Homocysteine", *Journal of Scientific Exploration* 15, 5, 2001.

Sirica AE: "Cellular and Molecular Pathogenesis", Lippincott-Raven Publishers, 1996.
Tenenbaum A, Fisman EZ y Motro M: "Metabolic Syndrome and type 2 Diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR)", *Cardiovascular Diabetology* 2003, 2:4-11.

Revisión

Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention

F. G. Campos, A. G. Logullo Waitzberg, D. R. Kiss, D. L. Waitzberg, A. Habr-Gama
and J. Gama-Rodrigues

Department of Gastroenterology. Colorectal Surgery Unit. Hospital das Clínicas. University of São Paulo Medical School.

Abstract

The etiology of colorectal cancer (CRC) involves the interaction of cell molecular changes and environmental factors, with a great emphasis on diet components. But the paths connecting lifestyle characteristics and the colorectal carcinogenesis remain unclear. Several risk factors are commonly found in western diets, such as high concentrations of fat and animal protein, as well as low amounts of fiber, fruits and vegetables. A large number of experimental studies have found a counteractive effect of fiber on neoplasia induction, especially in relation to fermentable fiber (wheat bran and cellulose). Epidemiological correlation studies have also indicated that a greater ingestion of vegetables, fruit, cereal and seeds is associated to a lower risk for colorectal neoplasia. Moreover, beneficial properties of fiber (especially from vegetable sources) were documented in more than half of case-control studies. Nevertheless, recent epidemiological data from longitudinal and randomized trials tended not to support this influence. Future research should evaluate what sources of fiber provide effective anti-neoplastic protection, carrying out interventional studies with specific fibers for longer periods. Red meat, processed meats, and perhaps refined carbohydrates are also implicated in CRC risk. Recommendations to decrease red meat intake are well accepted, although the total amount and composition of specific fatty acids may have distinct roles in this setting. Current evidence favors the substitution of long and medium-chain fatty acids and arachidonic acid for short-chain fatty acids and eicosapentaenoic acid. Excess body weight and excess energy intake inducing hyperinsulinemia have been also associated to CRC, as well as personal habits such as physical inactivity, high alcohol consumption, smoking and low consumption of folate and methionine. Thus, current recommendations for decreasing the risk of CRC include

DIETA Y CÁNCER COLORRECTAL: EVIDENCIA ACTUAL SOBRE LA ETIOLOGÍA Y LA PREVENCIÓN

Resumen

La etiología del cáncer colorrectal (CCR) implica la interacción entre los cambios celulares moleculares y los factores ambientales, con un gran énfasis sobre los componentes de la dieta. Pero los caminos que conectan las características del estilo de vida con la carcinogénesis siguen siendo inciertos. En las dietas occidentales se encuentran, habitualmente, diversos factores de riesgo como las concentraciones elevadas de grasa y proteínas de origen animal, así como cantidades bajas de fibra, frutas y vegetales. Un gran número de estudios experimentales han encontrado que la fibra contrarresta la inducción de neoplasia, especialmente en relación con la fibra fermentable (salvado de trigo y celulosa). Los estudios de correlación epidemiológica también han indicado que una mayor ingestión de vegetales, frutas, cereales y semillas se asocia con un riesgo menor de neoplasia colorrectal. Además, en más de la mitad de los estudios de casos-control, se documentaron las propiedades beneficiosas de la fibra (especialmente de origen vegetal). Sin embargo, los datos epidemiológicos recientes de estudios longitudinales y de distribución aleatoria no tendían a apoyar esta influencia. La investigación futura debería evaluar qué fuentes de fibra proporcionan una protección antineoplásica realizando estudios de intervención con fibras concretas, durante periodos más prolongados. Las carnes rojas y las procesadas, y quizás los hidratos de carbono refinados, también están implicadas en el riesgo de CCR. Están bien aceptadas las recomendaciones para disminuir la ingestión de carne roja, aunque la cantidad total y la composición de ácidos grasos concretos pueden tener efectos distintos en este contexto. La evidencia actual se decanta por la sustitución de los ácidos grasos de cadena larga y media y del ácido araquidónico por los ácidos grasos de cadena corta y por el ácido eicosapentaenoico. El exceso de peso corporal y el exceso de aporte de energía que induce una hiperinsulinemia también se han relacionado con el CCR, así como los hábitos personales como la inactividad física, el consumo elevado de alcohol, el tabaquismo y el consumo bajo de folatos y metionina. Por lo tanto, las recomendaciones actuales

Correspondencia: F. G. Campos
Department of Gastroenterology, Colorectal Surgery Unit
Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School
Rua Padre João Manuel, 222
São Paulo, Brazil
E-mail: fgcampos@osite.com.br

Recibido: 20-V-2004.
Aceptado: 20-VII-2004.

dietary measures such as increased plant food intake; the consumption of whole grains, vegetables and fruits; and reduced red meat intake.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:18-25)

Key words: *Colorectal cancer, epidemiology, risk factors, fiber.*

Introduction

Although colorectal cancer (CRC) exhibits universal distribution, there is a higher incidence if the disease in developed, industrialized countries, such as North America, Northern Europe and New Zealand. The disease is less common in South America, Southeast Asia, Equatorial Africa and India⁵¹.

In the United States, these tumor arte the second most prevalent neoplasia group among men (following lung cancer) and the third among women (following breast cancer and lung cancer). In 2003, around 147 thousand new cases of CRC were diagnosed and 57 thousand people died from the disease. According to estimates by the National Cancer Institute (INCA) for 2003 in Brazil, around 20 thousand new cases were diagnosed, leading to death in 8 thousand patients.

The epidemiology of CRC has aroused interest in recent years as a result of developments in genetics and molecular biology. The genetic alterations that lead to CRC may either be acquired (generating the so-called sporadic cancer) or hereditary. During this process, the accumulation of genetic alterations is essential and mutations in at least 4 or 5 genes are necessary for the development of a malignant tumor. The vast majority (75 to 85%) of patients have sporadic CRC, exhibiting no evidence of a genetically inherited disease in which the risk of developing CRC is high.

Nowadays it is well recognized that a complex interaction between individual gentic features and environmental factors, especially diet, is involved in the etiology of CRC. Therefore, prevention depends on dietary education as well as on tracking high-risk groups and treatment of pre-malignant lesions.

That worldwide of incidence and mortality of the disease suggest a co-existence of environmental causes of great impact, and studies on migran populations suggest that the risk for CRC is influenced by environmental exposure⁵⁰. Environmental mutagenic factors may determine which susceptible individuals will develop carcinoma. Thus, there is considerable interest in defining strategies and recommendations for preventing the development of CRC by modifications in eating habits and life style (smoking, sedentarism, etc.).

Among dietary properties, western diet stands out for being rich in fats, animal proteins and calories, as well as poor in fiber (fruits, vegetables and cereals). Red meat, processed meats and refined carbohydrates

para disminuir el riesgo de CCR incluyen medidas dietéticas como aumentar los alimentos de origen vegetal, el consumo de granos completos, vegetales y frutas y reducir el consumo de carnes rojas.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:18-25)

Palabras clave: *Cáncer colorrectal, epidemiología, factores de riesgo, fibra.*

contribute toward a higher risk²⁹. From an environmental and behavioral perspective, risk factors also include a sedentary lifestyle, smoking, obesity, alcohol consumption, and ingestion of heterocyclic amines and aromatic hydrocarbonates²⁹. On the other hand, protective agents include calcium, vitamin D, folates, selenium, vitamins and anti-oxidants. In general, these are the main factors associated with CRC, though other elements may also influence its genesis (table I).

In summary, diet can influence the genesis of CRC though detrimental effects (fats), chemical preventive (fibers) and endocrines mechanisms (calories), among others. Thus, the present article aimed to review some mechanism of CRC carcinogenesis associated to specific diets, to describe the action of some nutrients over the colonic mucosa, to present evidence of chemical preventative effects associated to nutrition and to elaborate dietary recommendations for the prevention of CRC.

The role of fiber

The high consumption of saturated fats and animal protein associated with low fiber intake has traditionally been the main dietary characteristics implicated in CRC genesis. In this context, the elucidation of fiber action on the colon epithelium is important since it can suggest means for preventative interventions in the future. These mechanisms involve physical events (alteration of intestinal transit time, dilution of fecal bolus, physical or chemical adherence to mutagenic

Table I	
Risk and protection factors of diet intake	
Risk factors	Protective factors
Fat	Fiber
Red meat	Fiber components
Saccharose	Calcium
Calories, tobacco, alcohol	Folate
Heterocyclic amines	Selenium
Aromatic hydrocarbonates	Vitamins
Other carginogens	Anti-oxidants

Table II
Anti-carcinogenic constituents present in fruits and vegetables

<i>Constituent</i>	<i>Source</i>	<i>Protection mechanism</i>
Anti-oxidants	All plants	reduce oxidative lesions
Folates	Green vegetables	reduce DNA hypomethylation
Glucosinolates	Cruciferous vegetables	Increase oxidase activity
Indoles	Cruciferous vegetables	Increase oxidase activity
Flavonoids	Fruits, vegetables	Anti-oxidant
Phenols	Fruits, vegetables	Inhibit nitrosamines
Protease inhibitors	Seed, legumes	Inhibit proteases
Isoflavones	Soy	Inhibit P450 enzymes
Garlic components	Allium vegetables	Induce glutathione transferase
Limonene	Citric fruit	Induce glutathione transferase

agents) and secondary effects (generation of bacterial fermentation products —especially short-chain fatty acids— and alteration of the luminal pH)^{28,42}.

Thus, fiber deficiency increases intestinal transit time and raises the concentration of luminal contents, allowing a longer contact of the colonic mucosa with harmful and carcinogenic agents. Among such agents, fatty acids metabolites (bile salts) are generated by the metabolism of animal fat and protein. These elements lead to important epithelial alterations that may develop neoplastic cells in the colon¹³.

Some vegetables may provide greater benefits for the prevention of CRC, such as broccoli, cauliflower and brussels sprouts. These food sources contain high levels of sulforaphane, elements that induce detoxification enzymes that increase the aqueous solubility of corporeal toxins and their subsequent elimination. More recently, it has been pointed out that various constituents found in fiber sources (especially fruits and vegetables) perform metabolic actions with anti-carcinogenic effects (table II).

An increase in dietary fiber also raises the concentrations of short-chain fatty acids (SCFA) formed through bacterial fermentation. These products have an important role in colon metabolism especially butyrate. It has been demonstrated induction of cell lineages differentiation, trophic effects on the epithelium, intracellular anti-neoplastic action and inhibition of hyper-proliferative epithelial growth¹¹.

Furthermore, soluble fibers may delay starch absorption, reducing the glycemic load and consequent post-prandial hyperinsulinemia, which is linked to colon carcinogenesis²².

In 1969, Burkitt¹⁰ verified that the incidence of cancer among rural black Africans was lower than that among westerners who ingested a more processed diet. The author postulated that diet had an effect on the greater incidence of CRC among the white population, and that less processed foods and a higher

amount of fiber had a protective effect on the black population. Since these original considerations, epidemiological, observational and interventional studies have collected diverse data regarding the relation between fiber ingestion and CRC.

Historically, a large number of epidemiological observations involved ethnic groups that had migrated to countries where food consumption habits differed from those in their country⁵¹. The evolution of CRC incidence in African blacks that migrated to the USA has become a classic citation in the literature. In the USA, a diet rich in fat and poor in fiber increased significantly the CRC mortality, going from 2.5/100 thousand inhabitants, figures that are immensely superior to those found among Asian peoples. Other studies in Israel have also shown that the incidence of cancer among Jewish descendants of Americans and Europeans is higher than the average of the rest of the population who have distinct eating habits.

Literature data regarding fiber and CRC exhibits a huge body of evidence favoring its consumption. In an excellent review, Shankar and Lanza⁴³ found 40 studies from 1980 to 1991 that evaluated this relation. Thirty-two of them demonstrated an inverse relation between a higher consumption of fiber and the incidence of tumor. According to an observational epidemiological study that grouped a sample of 519,978 adults in 22 urban centers of Europe showed that an increase in diet fiber content reduced the risk of CRC by 25%⁶. The supposed protective effects of fiber have also been recognized in meta-analyses^{26,48} and other review studies^{25,49}.

Case-control and longitudinal epidemiological studies offer most of the evidence concerning fiber and CRC, because they are easier to carry out than interventional experiments. Two meta-analysis uniting 13 and 20 case-control studies demonstrated that diets rich in fiber reduce the risk of this cancer^{15,26}. According to Howe and cols.²⁶, the risk of colon cancer in

the United States could be reduced by 31% if there were an ingestion of 25g of fiber per day. Other meta-analysis of 12 case-control studies selected by Trock and cols.⁴⁸ pointed out the advantages of a greater ingestion of fiber in comparison to a lower consumption. A recent, large review confirmed that case-control studies lend support to the protective effects of high concentrations of fibers against colorectal neoplasias⁵¹. Peters and cols.³⁷ also demonstrated that fiber (especially seeds, cereals and fruit) is associated to a lower risk of colon adenomas in more than 30 thousand patients.

In case-control studies, patients with CRC are identified in a given period of observation and are paired with demographic controls from the population. Previous exposure of the colon mucosa to dietary elements is quantified by means of inquiries into eating habits and food composition tables. Next, the odds ratio is calculated, measuring the possibility of developing the disease after exposure to a variable risk and comparing it to the base risk. However, the greatest problem with this type of study is the error that arises when patients with cancer modify their perception of their dietary habits. As a result, the study no longer reflects the real situations to which the individual were exposed⁵⁰.

Nevertheless, the literature data are not unanimous in regards to the supposedly protective effects of fiber against CRC. While epidemiological and experimental studies unite favorable evidence, a number of longitudinal prospective studies and interventional series have not confirmed the idea. It should be pointed out, however, that the possible beneficial effects have not yet been attested due to the imprecision of the dietary ingestion measurements, the small number of patients and short periods of study^{20,42}.

Longitudinal studies begin with the recruitment of a large number of volunteers, called cohort. The ingestion of fiber is quantified through inquiries and food composition tables. The cohort is accompanied in a systematic and prospective fashion, and the cases of adenomas, precursor lesions and colorectal cancer are identified. The critical point is that the information from the dietary inquiries becomes progressively less up-to-date over time and there is the further possibility of participants abandoning the study before its conclusion⁵⁰.

The Nurses Health Study¹⁶ was developed over a period of 20 years. It assessed dietary exposure through the use of semi-quantitative questionnaires and standard food composition tables. The relative risk of CRC or adenomas demonstrated no differences among the five levels of ingestion of dietary fiber (9.8 to 24.9 g/day). Although there was a risk reduction with the ingestion fiber present in fruit (without any statistical significance), the consumption of vegetable fiber was surprisingly associated to a higher risk.

In USA, a prospective study with a cohort of nearly 16,500 men³⁸ found no significant association between

the ingestion of fiber (total, cereal or vegetable) and the appearance of adenomas, though there was a (non-significant) reduction with a greater consumption of fruit fiber. In another important research²⁷ (*Iowa Women's Health Study*), the total ingestion of fiber was not associated with the risk of CRC. This was also the conclusion of a national tracking study carried out in Norway¹⁷.

Moreover, although the consumption of vegetables has been associated to a lower risk of adenomas and cancer in western patients⁵, results of the association of CRC with vegetables are as yet inconsistent in oriental countries³³.

An explanation for the conflicting results between case-control and longitudinal studies may lie in the fact that the types of fibers differ in their effects on increasing fecal mass, altering the intestinal transit time and promoting fermentation. Furthermore, as few new cases of CRC were identified during longitudinal studies, it is possible that the lack of significant difference may be a consequence of statistical error.

A large number of interventional studies (both on animals and humans) have also addressed the issue. In an elegant experiment, Galloway and cols.¹⁹ demonstrated that the risk of developing CRC in mice depends on the type of diet employed, varying from 3.6% (low-fat, high fiber content diet) to 64% (employing a diet with a high fat content and low in fiber). Despite some limitations, animal models of colorectal neoplasia are very important to investigate the effects of dietary factors on carcinogenesis, but experimental results cannot be directly extrapolated to humans. Besides the diet and gastrointestinal tract in mice being distinct from humans, the carcinogens used to deflagrate the malignant neoplasia are not the same. Thus, many of the conflicting results found in the literature may be explained by the differences between natural history of tumors in humans and the development of experimental tumors.

In general, protective effects have been demonstrated, especially with fiber sources that are not particularly fermentable, such as a cellulose and wheat germ, whereas other soluble fibers generally increase CRC carcinogenesis²⁸.

Considering the importance of secondary bile acids in the pathogenesis of colon cancer, the modulating effect of different types and quantities of fiber have been studied in relation to the type of dietary fat in healthy human volunteers. Reddy and cols.³⁹ verified that a dietary supplementation of 10 grams of wheat and rye germ (27 grams of fiber per day) determined a significant reduction in fecal bile acids, especially secondary acids, during the period of fiber ingestion when compared to the control period without fiber.

In an interventional study carried out on patients that had undergone operations for colon cancer³⁵, the offer of 20 grams of fiber from psyllium seed powder (*plantago ovata*) per day for three months promoted an increased production of butyrate and acetate. The con-

centration of fecal butyrate increased 42%, an effect that was dependant on the continuation of the treatment.

Controlled randomized studies are data sources of considerable interest. However, in dietary studies, the different base diets make comparisons difficult between intervention and control groups. Most of the available studies were limited (from two to four years) and included small population samples taken from high-risk groups.

The so-called adenoma-carcinoma sequence is the conceptual basis of a number of interventional studies that have investigated the preventive potential of diet among individuals with a greater risk for cancer, such as a patients with polyps and adenomas. After polypectomy, patients present a 50% chance of developing additional polyps within a period of three years. In this setting, nutritional intervention studies have not demonstrated reduction in the development of further polyps (*Phoenix Colon Cancer Prevention Trial*², *Polyp Prevention Trial*⁴¹).

In the *Wheat Bran Fiber Study*², 1,429 individuals from the Phoenix area (USA) were randomized to receive cereal supplements (13,5 vs. 2 grams of fiber per day) for 3 years after having polyps removed in the previous 3 months. Colonoscopy performed after 1 and 4 years demonstrated no differences between the two groups. The same occurred in an analysis of 2,079 patients with previously resected adenomas, in whom Schatzkin and cols.⁴¹ compared the use of a diet rich in fiber and poor in fat to the use of the habitual diet. Other series also obtained statistically non-significant reduction in the development of adenomas (*Australian Polyp Prevention Project*³¹, *Toronto Polyp Prevention Trial*³²).

These studies demonstrated that an increased ingestion of fiber among high-risk populations for short periods of time did not reduce the recurrence of adenomatous polyps. Nevertheless, interpretation of these data requires many considerations. It is known that the natural history of CRC is a long duration process, where the evolution of one tiny polyp can take decades. Given enough time, the ingestion of fiber over a longer period and the evaluation during a greater follow-up could detect differences on the studied population. But the current interventional studies have not examined this aspect yet.

Individual susceptibility to colorectal neoplasias varies, as the presence of a personal and family history increases this risk. However, the stratification of this risk is yet imprecise. Thus, although controlled randomized studies with fiber and CRC involving high-risk populations have not demonstrated any significant effect, there must be subgroups of individuals that are more susceptible to dietary manipulation.

Specific genetic mechanisms may be responsible for the malignant transformation of polyps, since just 5 to 10% of these adenomas may become cancer when

not removed. Considering the possibility that different diets may have distinct effects on the molecular mechanisms within the polyps, future studies should evaluate the manipulation of diet on this particular group of polypoid lesions.

Finally, the effects of fiber on colorectal carcinogenesis cannot be examined separately. It is now recognized that vegetables and other agents such as vitamins and anti-oxidants have important benefits, and different types of fiber may have either synergic¹ or antagonistic²⁴ effects on colorectal neoplasias. Despite the controversy regarding protection from CRC, the current recommendations on increasing the average fiber ingestion of the population are sensible in that there is the recognition of the fiber effects on improving overall health, reducing the risk of heart disease, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and other chronic illnesses³⁴.

Thus, one must consider that the generic grouping of all types of fiber as "dietary fiber" may mask or confound its potential biological effects⁴².

Influence of fat

For millions of years, food from vegetal sources was the basis of human diet. With the advent of the industrial revolution 200 years ago, dietary habits in industrialized nations began to change through the refinement of food sources containing a large amount of fiber along with an increase in fat consumption. In this context, meat became a symbol of opulence among members of society. Subsequently, this greater amount of elements from animal origins increased the incidence of many illnesses such as a cancer, heart disease, diabetes and others.

Diverse evidence suggests that fat in the diet is associated to a greater risk of CRC. In countries with high incidence of CRC, the fat content in the diet represents about 40% of the total calories. This contrasts with low incidence regions where the fat content is just 15 to 20% of total calories³³.

The quantity and composition of specific fatty acids influence this risk³⁶. There is a strong association between CRC and the consumption of red meat (beef, lamb, pork and processed meats such as sausage, hamburger, ham and bacon). It has been suggested that this increased risk is due to the greater production of bile acids, formation of carcinogenic agents and toxic effects inducing the proliferation of colonocytes²⁹.

There exists only scant associations between diet and the risk of a progressive accumulation of genetic damage. Nitrous components (nitrosamines) are found in foods that contain nitrates or that have been exposed to nitrous oxide, such as processed meats⁸. Heterocyclic amines are formed on the surface of the meat when it is cooked over a direct flame or at high temperatures and are activated metabolically. It is believed that local bioactivation of heterocyclic amines in the

colon contributes to the development of cancer, inducing mutations in the APC and K-ras genes^{29,46}.

In a systematic review about the risk of CRC and red meat, Sandhu and cols.⁴⁰ included prospective cohort studies and excluded case-control and ecological studies, grouping a total of 601,000 participants and 3,617 cases. They observed that a daily increase of 100 grams of meat was associated to a 14% increase in CRC risk. Also, a daily increase of 25 grams of processed meat (cured or with nitrates) was associated to a 49% greater risk. The authors observed that the independent effect of meat consumption on CRC risk was evaluated in just a small number of the studies.

Thus, the limitation total fat consumption may be important in cancer prevention. There is a recommendation to limit the ingestion of red meat below 80 grams per day, especially for those individuals with a high CRC risk (genetic diseases and certain life style factors). Limiting the consumption of processed meat is especially advised, replacing it with fowl, fish, beans and legumes²⁹.

In a recent review, Nkondjock and cols.³⁶ demonstrated that high concentrations of short-chain fatty acids (SCFA) and eicosapentaenoic acid (EPA) seem to protect against the development of CRC, while medium-chain fatty acids (MCFA) and arachidonic acid (AA) may be associated to greater risk. Long-chain saturated fatty acids (LCSFA) do not seem to be related to this risk, whereas associations of the tumor with monounsaturated fatty acids (MUFA), trans fatty acids and polyunsaturated fatty acids (PUFA) such as linoleic acid (LA), alpha-linoleic acid (ALA), docosahexaenoic acid (DHA), and the omega-3/omega-6 ratio do not seem convincing. Thus, substituting foods with high MCFA and AA content for diets rich in SCFA and EPA is suggested for reducing this risk.

Western diets are deficient in omega-3 fatty acids, in which the n-6/n-3 ratio between fatty acids varies from 15:1 to 16.7:1¹². This distortion is implicated in the pathogenesis of cardiovascular diseases and cancer, as well as inflammatory and immunological diseases, with the recognition that the modulation, of this ratio to 2.5:1 reduces rectal cellular proliferation in cancer patients⁴⁵. However, little is yet known on the therapeutic doses of omega 3 fatty acids. It is believed that these doses depend on the severity of the illness resulting from genetic predisposition.

Calories, excess weight and smoking

The excessive consumption of calories is strongly related to the high indices of colon cancer in western countries. The implicated mechanisms in this relation are the increases intestinal transit time, concentrations of fecal bile acids, epithelial proliferation, hyperinsulinemia and the development of resistance to insulin. Diverse studies have assessed the relation between saccharose ingestion and CRC, and 15 epidemiologi-

cal studies (among 17) identified a positive association; one found a null relation⁸.

There is evidence that in industrialized nations obese individuals have a relatively higher risk for CRC. This phenomenon has been explained by the chronic hyperinsulinemia theory. This alteration is generated by caloric diets with western characteristics (saturated fats and refined carbohydrates), leading to a peripheral resistance to insulin. A high concentration of circulating serum insulin may have a mitogenic action on colonocytes, cellular proliferation and apoptosis²². Furthermore, it may increase the availability of insulin-like 1 growth factor (IGF-1) that promotes cellular proliferation.

Lack of physical activity, excess body weight and central deposition of adiposities have been also considered consistent risk factors. In a national cohort study¹⁴ uniting 13,420 individuals, 222 incidental cases of CRC were diagnosed. Assessment of the risk increased progressively with excess weight estimated by the body mass index (BMI), where the risk varied from 1.79 for a BMI between 22 and 24 to 2.79 for a BMI above 30. From these data, the institution of regular physical exercise can be indirectly recommended as a preventative behavioral measure against CRC.

Although smoking has often been associated to the development of colorectal adenomas, its relation with CRC has only been mentioned in recent years. Giovannucci and cols.²² suggested that smoking acts as an initiating agent for CRC, increasing the risk of adenomas after 20 years and cancer after 35 years of the addiction. This risk is greater in the right colon⁴⁴.

Chemical prevention

Observation studies on individuals at risk have suggested that the use of certain supplements and drugs (non-steroid anti-inflammatory drugs, post-menopausal hormonal reposition therapy, folic acid and calcium) can prevent the development of CRC^{18,47}. However, no evidence is strong enough to recommend their routine utilization. Although anti-oxidants are hypothetically cancer preventive agents, a controlled randomized study on anti-oxidant vitamins (beta carotene, vitamin C, vitamin E) demonstrated no effects on the incidence of CRC²³.

In one observational study, the use of folic acid supplements for more than 15 years determined a 75% reduction in the relative risk of CRC²¹. Since folate participates for DNA synthesis, its deficiency may cause abnormalities in its synthesis and repair mechanisms. The combination of an early initiation of smoking habits, high consumption of alcohol (which is an antagonist of the methyl group) and a low availability of folates generate hypomethylation of the DNA that is recognized as an early event in colorectal carcinogenesis^{3,22}.

Similarly, it is suggested that the link between calcium and bile acids in the intestinal lumen can inhibit carcinogenic effects. A randomized controlled study⁴ on the daily supplementation of 1,200 mg of elementary calcium over 4 years demonstrated a 19% reduction in the risk of recurring adenomas in a presumably medium-risk population. However, it is not yet known whether this finding applies to individuals at high risk as determined by genetic alterations⁹.

Among 23 epidemiological studies on calcium intake, 17 found an inverse association, nine of which with statistical significance. In regards to vitamin D, 10 of 12 studies demonstrated an inverse relation, five of which with statistical difference⁶.

These findings raise the idea that there may be other reasons for consuming drugs such as aspirin and folic acid (to prevent cardiovascular diseases) or ingesting calcium and estrogen (to prevent osteoporosis). However, the consumption of agents with chemical prevention properties can present potential adverse effects. Thus, cautious consideration should be taken concerning the risk/benefit relation before general recommendations are made. In the case of anti-inflammatory drugs, the risk of digestive bleeding and cerebral hemorrhages should be weighed against their possible benefits. More recently, studies have been developed with less toxic drugs such as sulindac and celecoxib (cyclo-oxygenase inhibitors) to investigate their effectiveness and adverse effects²².

Finally, recent meta-analysis studies have demonstrated that vitamin E (alpha-tocopherol) may have more consistent protective effects, while the inverse associations between vitamin C and beta-carotene with CRC are yet considered weak^{30,51}.

Broad-based prevention

The data presented in this review show that diverse dietary components and behavioral characteristics may be associated to a higher risk of CRC, with variable levels of consistency. So, after identifying the risk factors (environmental or genetic) involved with CRC, primary prevention should be accomplished with modifications in lifestyle, habits and diet composition, such as:

- Reduction in fat ingestion to 30% of the total calories.
- Consumption of fiber in quantities of 20 to 30 grams per day.
- Inclusion of a large variety of fruit and vegetables in the diet.
- Limitation of alcohol consumption.
- Breaking smoking habits.
- Controlling obesity (reduce calories from all sources).
- Practicing regular physical exercise.

Evidence of the effectiveness of primary prevention by way of dietary measures is as yet questionable⁵¹.

Nevertheless, the observation that a large number of dietary and behavioral factors associated to the risk of CRC are similar to those of cardiovascular diseases and other tumor emphasizes the possibility that these modifications can bring additional benefits to people's the quality of life²².

Secondary prevention also has a critical role in reducing CRC mortality. It involves identification of risk groups (screening), treatment and follow-up of patients with pre-malignant lesions. The Brazilian Society of Coloproctology recommends the following program: (for more information visit www.combateaocancer.org.br or www.sbcp.org.br):

- Proctological examination after the age of 40 or 50 years (depending on the risk group);
- fecal occult blood test after the age of 50 years;
- flexible sigmoidoscopy every 3 to 5 years after the age of 50 years; abnormal findings require colonoscopy.

Recent developments in molecular techniques may have some potential to identify high risk populations for CRC by selecting individuals that should be screened, and thus improve the cost-benefit relation of these efforts. In the future, one expects to modulate the risk of CRC by dietary changes that could influence its carcinogenesis mechanisms.

References

1. Alabaster O, Tang ZC, Frost A, Shivapurkar N: Potential synergism between wheat bran and psyllium: enhanced inhibition of colon cancer. *Cancer Lett* 1993, 75:53-8.
2. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, Reid ME, Ritenbaugh C, Vargas PA, Bhattacharyya AB, Earnest DL, Sampliner RE: Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas: Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians'. *Network N Engl J Med* 2000, 342:1156-62.
3. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G: A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Brit J Cancer* 2001, 85:1700-1705.
4. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, Rothstein R, Summers RW, Snover DC, Beck GJ, Bond JH, Greenberg ER: Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999, 340(2):101-7.
5. Benito E, Cabeza E, Moreno V, Obrador A, Bosch FX: Diet and colorectal adenomas: a case-control study in Majorca. *Int J Cancer* 1993, 55:213-9.
6. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martínez C, Dorronsoro M, González CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E: Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003, 361(9368):1496-501.
7. Bostick RM: Human studies of calcium supplementation and colorectal epithelial cell proliferation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6(11):971-80.

8. Bostick RM: Cancer & Nutrition: Prevention and Treatment. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical and Performance Program 2000, 4:67-86.
9. Boyapati SM, Bostick RM, McGlynn KA, Fina MF, Roufail WM, Geisinger KR, Wargovich M, Coker A, Hebert JR: Calcium, vitamin D, and risk for colorectal adenoma: dependency on vitamin D receptor BsmI polymorphism and nonsteroidal anti-inflammatory drug use? *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2003, 12(7):631-7.
10. Burkitt DP: Related disease-related cause? *Lancet* 1969, 2:1229-31.
11. Campos FG, Waitzberg DL, Habr-Gama A, Plopper C, Terra RM: Ácidos Graxos de Cadeia Curta e Doenças Colo-Retais. *Rev Bras Nutr Clin* 1998, 13: 276-85.
12. Campos FG, Waitzberg DL, Habr-Gama A, Logullo AF, Noronha IL, Jancar S, Torrinhas RS, Furst P: Impact of parenteral n-3 fatty acids on experimental acute colitis. *Br J Nutr* 2002, 87(1):S83-8.
13. Coppini LZ, Waitzberg DL, Campos FG, Habr-Gama A: Fibras Alimentares e ácidos graxos de cadeia curta. In: Dan L. Waitzberg (ed.), *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática Clínica*, São Paulo. Editora Atheneu, 2000, p. 79-94.
14. Ford ES: Body mass index and colon cancer in a national sample of adult US men and women. *Am J Epidemiol* 1999, 150(4):390-8.
15. Friedenreich CM, Brant RF, Riboli E: Influence of methodologic factors in a pooled analysis of 13 case-control studies of colorectal cancer and dietary fiber. *Epidemiology* 1994, 5:66-79.
16. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC: Dietary fiber and the risk colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999, 340(3):169-76.
17. Gaard M, Tretli S, Loken EB: Dietary factors and risk of colon cancer: a prospective study of 50,535 young Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev* 1996, 5(6):445-54.
18. Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Genazzani AR: Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003, 17(1):139-47.
19. Galloway DJ, Owen RW, Jarrett F, Boyle P, Hill MJ, George WD: Experimental colorectal cancer: the relationship of diet and faecal bile acid concentration to tumour induction. *Br J Surg* 1986, 73(3):233-7.
20. Giacosa A, Hill MJ, Davies GJ: Fibres and colorectal cancer: should we change our dietary advice on prevention? *Dig Liver Dis* 2002, 34(2):S121-3.
21. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurse's Health Study. *Ann Intern Med* 1998, 129(7):517-24.
22. Giovannucci E: Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002, 31(4):925-43.
23. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994, 331(4):141-7.
24. Hardman WE, Cameron IL: Site specific reduction of colon cancer incidence, without a concomitant reduction in cryptal cell proliferation, in 1,2-dimethylhydrazine treated rats by diets containing 10% pectin with 5% or 20% corn oil. *Carcinogenesis* 1995, 16:1425-31.
25. Hill MJ: Bacterial fermentation of complex carbohydrate in the human colon. *Eur J Cancer Prev*, 1995, 4(5):353-8.
26. Howe GR, Benito E, Castelletto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA: Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992, 84(24):1887-96.
27. Jacobs DR, Pereira MA, Meyer KA, Kushi LH: Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortality in older women: the Iowa women's health study. *J Am Coll Nutr* 2000, 19(3):326S-330S.
28. Kritchevsky D: Protective role of wheat bran fiber: preclinical data. *Am J Med* 1999, 106:28S-31S.
29. Kushi L, Giovannucci E: Dietary Fat and Cancer. *Am J Med* 2002, 113:63S-70S.
30. Longnecker MP, Martín-Moreno JM, Knekt P: Serum a-tocopherol concentration in relation to subsequent colorectal cancer: data from five cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 1992, 84:430-5.
31. MacLennan R, Macrae F, Bain C: Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas: the Australian Polyp Prevention Project. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1760-6.
32. McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR: A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps: Toronto Polyp Prevention Group. *J Clin Epidemiol* 1994, 47:525-36.
33. Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S: Diet and Colorectal Adenoma in Japanese Males and Females. *Dis Colon Rectum* 2001, 44:105-111.
34. National Health and Medical Research Council: The prevention, early detection, and management of colorectal cancer. Canberra: National Health and Medical Research Council.
35. Nordgaard I, Hove H, Clausen MR, Mortensen PB: Colonic production of butyrate in patients with previous colonic cancer during long-term treatment with dietary fibre (Plantago ovata seeds). *Scand J Gastroenterol* 1996, 31(10):1011-20.
36. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P: Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003, 27(1):55-66.
37. Peters U, Sinha R, Chatterjee N: Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003, 361:1491-95.
38. Platz EA, Giovannucci E, Rimm EB, Rockett HR, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6(9):661-70.
39. Reddy BS, Sharma C, Simi B, Engle A, Laakso K, Puska P, Korpela R: Metabolic epidemiology of colon cancer: effect of dietary fiber on fecal mutagens and bile acids in healthy subjects. *Cancer Res* 1987, 47(2):644-8.
40. Sandhu MS, White IR, McPherson K: Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:439-446.
41. Schatzkin A, Lanza E, Corle D: Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000, 342:1149-55.
42. Sengupta S, Tjandra JJ, Gibson PR: Dietary Fiber and Colorectal Neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2001, 44:1016-1033.
43. Shankar S, Lanza E: Dietary fiber and cancer prevention. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991, 5(1):25-41.
44. Sharpe CR, Siemiatycki JA, Rachet BP: The effects of smoking on the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002, 45:1041-1050.
45. Simopoulos AP: The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002, 56(8):365-79.
46. Sweeney C, Coles BF, Nowell S, Lang NP, Kadlubar FF: Novel markers of susceptibility to carcinogens in diet: associations with colorectal cancer. *Toxicology* 2002, 181-182:83-7.
47. Tomeo CA, Colditz GA, Willett WC: Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 3: prevention of colon cancer in the United States. *Cancer Causes Control* 1999, 10(3):167-80.
48. Trock B, Lanza E, Greewald P: Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82:650-61.
49. La Vecchia C, Tavani A: Fruit and vegetables, and human cancer. *Eur J Cancer Prev* 1998, 7(1):3-8.
50. Waitzberg DL, Waitzberg AFL: Fibras alimentares e câncer dos cólons. Monografia ISBN 85-88984-02-4. Edição particular. São Paulo, Brasil, 2002.
51. Wilmink AB: Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997, 40(4):483-93.

Revisión

Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal

L. Menchén⁽¹⁾, C. Ripoll⁽¹⁾, I. Bretón⁽²⁾, C. Moreno⁽²⁾, C. de la Cuerda⁽²⁾, M. Cambor⁽²⁾, P. García-Peris⁽²⁾, V. González-Lara⁽¹⁾ y E. Cos⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Aparato Digestivo. ⁽²⁾Servicio de Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad crónica de etiología desconocida en cuyo desarrollo influyen múltiples variables, como son la susceptibilidad individual, genética e inmunológica, así como diferentes factores ambientales. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a otros órganos diferentes del tracto digestivo, convirtiéndose por tanto en una enfermedad multisistémica. En los últimos años existe un interés creciente por una de estas manifestaciones, la osteoporosis y la osteopenia, que puede afectar hasta al 42% de los pacientes y condiciona un importante aumento de la morbilidad. La inactividad, el tratamiento corticoideo prolongado, las deficiencias nutricionales y la propia enfermedad pueden favorecer el desarrollo de esta complicación. En esta revisión se repasan aspectos clínicos y etiológicos de la osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y se ofrecen pautas para su diagnóstico y tratamiento.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:26-37)

Key words: *Osteoporosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.*

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica de etiología desconocida en cuyo desarrollo influyen múltiples variables, como son la susceptibilidad individual, genética e inmunológica, así como diferentes factores ambientales. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a otros órganos diferentes al tracto digestivo, convirtiéndose, por tanto, en una enfermedad multisistémica.

Correspondencia: Irene Bretón Lesmes
Servicio de Nutrición
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: ibreton.hugm@salud.madrid.org

Recibido: 28-VI-2004.
Aceptado: 30-VII-2004.

OSTEOPOROSIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic disease with an unknown ethiology although multiple factors intervene such as individual, genetic and immunologic susceptibility, as well as different environmental factors. Like other multisystemic diseases, its clinical manifestations are diverse and it may affect other organs besides the gastrointestinal tract. In the last few years there is a growing interest for one of these extraintestinal manifestations, osteoporosis and osteopenia that may affect up to 42% of patients and can condition an important increase in morbidity. Inactivity, prolonged corticosteroid treatment, nutritional deficiencies and the disease per se have an important role in the development of this complication. This article reviews clinical and ethiological aspects of inflammatory bowel disease associated osteoporosis and offers a strategy for diagnosis and treatment.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:26-37)

Key words: *Osteoporosis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.*

Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes son las afectación osteoarticular, las manifestaciones cutáneas y las alteraciones hepáticas.

En los últimos años existe un interés creciente por una de estas manifestaciones extraintestinales, la osteoporosis. A diferencia de otras, se desarrolla de manera silente y crónica y puede pasar inadvertida durante años si no se realiza una evaluación diagnóstica dirigida. Consiste en una alteración de la arquitectura del hueso, que predispone al desarrollo de fracturas y condiciona, por tanto, un aumento de la morbilidad en estos pacientes.

A continuación se describen las características clínicas y etiológicas de la osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y se ofrecen unas pautas para su prevención y tratamiento.

Composición y estructura del hueso

El hueso está formado en su mayor parte por la llamada sustancia osteoide, que se compone a su vez, de una matriz proteica y un componente mineral. Las células óseas constituyen únicamente el 2-5% del volumen total. La fase mineral del hueso está formada fundamentalmente por hidroxapatita (calcio, fosfato y carbonato, este último especialmente sensible al equilibrio ácido-base sistémico), junto con cantidades variables de otros elementos. El componente principal de la matriz proteica es el colágeno tipo I, al igual que ocurre en otros tejidos de sostén. Otras proteínas, como la osteocalcina, osteonectina, fibronectina, etc., cumplen diversas funciones —que aún no han sido completamente caracterizadas— entre las que se encuentran la quimiotáctica para osteoclastos, y la estimulación de la función osteoblástica.

Existen cuatro tipos principales de células óseas: pericitos, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Los pericitos son células planas similares a los fibroblastos que, formando una membrana continua, recubren por completo las superficies óseas libres. Los osteoblastos, derivados de células estromales de la médula ósea, sintetizan, depositan y orientan las proteínas de la matriz para posteriormente desencadenar determinados cambios que hacen el componente proteico capaz de mineralizarse, probablemente mediante la secreción de nuevas proteínas que contribuyen a crear una configuración tridimensional que atrae a los iones calcio y fosfato. Los osteoclastos son células del sistema mononuclear-fagocítico cuya función principal es la resorción ósea, llevada a cabo mediante la acción de enzimas ácidas y proteolíticas que disuelven el mineral y digieren la matriz proteica. Por último, los osteocitos son en realidad osteoblastos que han finalizado su función de síntesis de matriz tomando la responsabilidad de registrar la tensión que soporta el hueso circundante y enviar señales a células vecinas para iniciar el remodelamiento óseo necesario para compensar dicha tensión.

La actividad de las células óseas está determinada por un gran número de factores humores sistémicos y locales, así como por las interacciones con células vecinas y con diversos fármacos (tabla I).

Funciones del hueso

El hueso ejerce dos funciones diferentes: mecánica, como parte del aparato locomotor y de protección de órganos vitales, y homeostática, como órgano fundamental en la regulación del metabolismo fosfocálcico. Esta última es la más primitiva desde el punto de vista evolutivo y desde luego la primordial, ya que en caso necesario prevalecerá en detrimento de la estructural.

El hueso contiene el 98% del calcio del organismo y participa de forma principal en la homeostasis de este mineral. La absorción intestinal del calcio se estimula por la acción de la vitamina D; una disminución

Tabla I
Factores humores y farmacológicos que actúan sobre las células óseas

<i>Osteoblastos</i>	<i>Osteoclastos</i>
PTH	Calcitonina
1,25-dihidroxi-vitamina D	Bifosfonatos
Corticoides	IL-1
IGF-1	CSF-1
TGF-β	TGF-α
IL-6	TGF-β
PTHrP	Nitrato de Galio

PTH: hormona paratiroidea; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; TGF: factor de crecimiento tisular; IL: interleucina; PTHrP: péptido relacionado con PTH; CSF: factor estimulante de colonias.

del aporte de calcio de forma mantenida, por descenso de la ingesta o por malabsorción, origina un incremento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que estimulará la resorción ósea con la finalidad de mantener normal los niveles plasmáticos de calcio.

El estado nutricional, al igual que en el resto de las células del organismo, es uno de los principales determinantes de la función de las células óseas; pero en el caso del hueso, y debido a que los estados de malnutrición energético-proteica afectan principalmente al tejido en remodelación, la integridad de las estructuras óseas del adulto en un momento determinado no está determinada principalmente por el estado nutricional sino por la masa ósea acumulada durante muchos años. Por esta razón situaciones agudas de estrés o deficiencias puntuales de nutrientes raramente producen sintomatología esquelética manifiesta en adultos. Sin embargo, la deficiencia de algunos elementos —calcio, fósforo, vitamina D, vitamina K, cobre, magnesio— es más proclive a causar patología ósea, aunque especialmente y de forma más manifiesta en el hueso en crecimiento¹.

Osteoporosis

Definición

La osteoporosis es una alteración arquitectural del hueso caracterizada por una disminución de la masa ósea que afecta tanto al hueso trabecular como al cortical y que da lugar a una disminución de la resistencia del mismo con un incremento del riesgo de fracturas^{2,3}.

Etiología

La osteoporosis es una enfermedad sistémica en la que contribuyen numerosos factores. Según su origen

Tabla II
Etiología de la osteoporosis

- *Factores genéticos*
 - Antecedentes familiares².
 - Raza negra³.
- *Factores nutricionales*
 - Efecto directo sobre la mineralización: calcio, fósforo, magnesio, vit. D, vit. K, vit. C, zinc, cobre, manganeso.
 - Efecto sobre la composición corporal.
 - Descenso asociado de la actividad física.
 - Efecto sobre determinados ejes hormonales: hipotálamo-hipofisio-gonadal/adrenal, GH-IGF-1.
- *Sedentarismo*^{6,7}
 - Asociada a la edad.
 - Por inmovilización.
 - Por malnutrición.
- *Hábitos tóxicos*
 - *Alcohol*: efecto tóxico sobre osteoblastos o déficits nutricionales asociados⁸.
 - *Tabaco*: ¿alteración del metabolismo estrogénico?^{9,10}.
- *Causas endocrinológicas*
 - Hipogonadismo.
 - Exceso de corticoides.
 - Hiperparatiroidismo.
 - Hipertiroidismo.
 - Diabetes mellitus.
- *Fármacos*
 - Glucocorticoides.
 - Heparina.
 - Ciclosporina.
 - Hormonas tiroideas.
 - Litio.
 - Metotrexate.
 - Quimioterapia antineoplásica.
- *Otras patologías*
 - Enfermedades gastrointestinales.
 - Enfermedades del tejido conectivo.
 - EPOC.

se clasifica en osteoporosis primaria o secundaria a otras patologías^{4,10} (tabla II).

Diagnóstico

Como se ha descrito previamente, la osteoporosis es una alteración arquitectural del hueso que aumenta la susceptibilidad de éste para fracturarse. La densidad mineral ósea (DMO) es el mejor indicador para valorar el riesgo de fracturas⁵ especialmente si se evalúan de forma seriada sus cambios a lo largo del tiempo. Existen diferentes métodos que permiten medir la densidad mineral ósea de forma fiable; el más utilizado es la densito-

metría ósea mediante DEXA (dual X-ray absorptiometry)¹¹. Esta técnica expone al paciente a una escasa cantidad de radiación en contraposición a las técnicas usadas anteriormente. Además existen técnicas basadas en tomografía computadorizada y ecografía cuantitativa cuyo uso se limita por el momento a investigación clínica^{12,13}, aunque esta última técnica parece no ser lo suficientemente sensible para detectar osteopenia en niños con enfermedad de Crohn ni osteoporosis manifiesta en adultos con la misma enfermedad^{14,15}. Los resultados obtenidos en el estudio densitométrico se expresan en función del número de desviaciones estándar (DS) en la que se diferencia de la media de una población de adultos jóvenes (T-score) o de individuos de similar edad (Z-score)¹⁶. Los niños con EII tienen a menudo los huesos más pequeños de lo que corresponde para su edad, debido al retraso en su crecimiento. Por ello, en niños, DEXA debe interpretarse en relación a la talla ósea y no a la edad del niño. La Organización Mundial de la Salud ha definido utilizando estas definiciones unos criterios para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis (tabla III).

Además de la densidad mineral ósea existen parámetros bioquímicos que ofrecen información acerca del proceso de remodelamiento óseo^{2,17,18}. La disminución de la masa ósea se debe a un desequilibrio entre la resorción y formación ósea dentro de cada unidad de remodelamiento así como a un aumento en la frecuencia de activación de dichas unidades. Se puede realizar una aproximación del grado de resorción o formación del hueso valorando la actividad enzimática de las células osteoblásticas y osteoclasticas (tabla IV). Los marcadores de resorción ósea han demostrado ser capaces de predecir el riesgo de fractura independientemente de la masa ósea así como valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento^{19,20}. En pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU) se ha descrito correlación entre el incremento de niveles de N-telopéptido de colágeno tipo I en orina — un marcador de remodelamiento óseo — y la pérdida de masa ósea²¹. Los niveles elevados de sialoproteína ósea en sangre parecen ser un marcador sensible de resorción en pacientes con EC²².

Otros estudios complementarios necesarios para la evaluación completa del paciente osteoporótico deben ser la valoración adecuada del estado nutricional — incluyendo determinaciones de micronutrientes —, el estudio de las funciones hepática y renal y la realización de estudios hormonales.

Tabla III
Diagnóstico de osteoporosis. Organización Mundial de la Salud, 1994¹⁶

• Normal	< 1.0 DS del T-score
• Osteopenia	entre 1-2,5 DS del T-score
• Osteoporosis	> 2,5 DS del T-score
• Osteoporosis establecida	> 2,5 DS del T-score y fracturas

Tabla IV
Marcadores de remodelación ósea

<i>Actividad Osteoblástica</i>	
• En suero	— Fosfatasa alcalina ósea.
	— Osteocalcina.
	— Péptidos de extensión del procolágeno I (extremo amino y carboxilo terminal) (PINP y PICP).
<i>Actividad Osteoclástica</i>	
• En suero	— Fosfatasa ácida tartarorresistente.
	— Productos de degradación del colágeno tipo I: piridinolina y deoxipiridinolina.
• En orina	— Productos de degradación del colágeno tipo I: piridinolina y deoxipiridinolina.
	— Hidroxiprolina.
	— Excreción urinaria de calcio tras periodo de ayuno.
	— Productos de degradación de telopéptidos C y N del colágeno tipo I.

Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal

La osteoporosis es una manifestación extraintestinal de la EII en cuyo desarrollo influyen numerosos factores: la inactividad, el tratamiento corticoideo prolongado, múltiples déficits nutricionales que con frecuencia presentan estos pacientes, ciertos determinantes genéticos que comienzan a conocerse y la propia enfermedad

en sí, en la que el hueso constituye un órgano diana de la respuesta inflamatoria sistémica²³⁻²⁵. Como mecanismos patogénicos de este proceso en el seno de la enfermedad inflamatoria intestinal se han demostrado tanto la supresión de la formación de hueso^{26,27} como el incremento de la resorción del mismo^{28,29}.

Prevalencia

La prevalencia de osteopenia y de osteoporosis en la EII oscila entre el 7 y 42%, siendo estos datos muy variables entre los diferentes estudios publicados, probablemente debido a la heterogeneidad en cuanto a las poblaciones estudiadas, la duración de la enfermedad, el tratamiento administrado y las diferencias metodológicas o en los criterios diagnósticos utilizados (tabla V)³⁰⁻⁴³.

Recientemente se han publicado los primeros estudios en los que se objetiva un aumento del riesgo de fracturas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal respecto a la población general^{44,45}. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar este hallazgo⁴⁶.

Factores de riesgo de osteoporosis en la EII

1. Genéticos

Existen determinantes genéticos que predisponen al paciente con EII a presentar osteoporosis. Se ha relacionado el sexo masculino con mayor riesgo de osteoporosis en la EC⁴⁷⁻⁴⁹. También se han relacionado determinadas variaciones en alelos de los genes de IL-1ra (Antagonista del receptor de interleucina 1), IL-1 β e IL-6 con un aumento en la pérdida de densidad ósea^{50,51}.

Tabla V
Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en la EII

<i>Autores</i>	<i>Población</i>	<i>T-score/Z-score</i>	<i>Prevalencia</i>	
			<i>Osteoporosis</i>	<i>Osteopenia</i>
Clements y cols. ³⁰	EC, otras	Z-score	30,7%	—
Compston y cols. ³¹	EC y CU	Z-score	30,6%	—
Abitbol y cols. ³²	EC y CU	Z-score	13,09%	43%
Pigot y cols. ³³	EC y CU	Z-score	23%	—
Silvennoinen y cols. ³⁴	EC y CU	Z-score	5,9%	—
Bjarnasson y cols. ³⁵	EC y CU	T-score	29%	78%
Staun y cols. ³⁶	EC	Z-score	20%	—
Pollak y cols. ³⁷	EC y CU	T-score	42%	34%
Schulte y cols. ³⁸	EC y CU	Z-score	11%	—
Gokhale y cols. ³⁹	EC y CU*	Z-score	7%	—
Schoon y cols. ⁴⁰	EC y CU**	Z-score	26%	1,5%
Martínez y cols. ⁴¹	EC y CU	—	27,4%	49,3%
Dear y cols. ⁴²	EC***	Z-score	15%	45%

* Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica; ** enfermedad de recién diagnóstico; *** en mujeres.

2. En relación con la EII.

• *En relación con la enfermedad propiamente dicha*

Existen datos concluyentes que han demostrado un incremento de los niveles plasmáticos de diversas citoquinas en pacientes con EII, diferentes en función del subtipo de enfermedad (CU o EC)^{52,53}. En particular, se ha demostrado la relevancia de la interleucina 6 (IL-6) en la fisiopatología de la osteoporosis^{51,54-56}, y es conocida la existencia de un aumento de los niveles de esta citoquina en pacientes con EII^{57,58}. Por otra parte el aumento de los niveles séricos de IL-6 se asocia con un mayor riesgo de la recidiva en la EC^{58,59}, y parece evidente que aquellos enfermos con mayor duración de la enfermedad y peor evolución de la misma son más susceptibles a desarrollar osteoporosis^{45,60}. Incluso en un estudio reciente no se han encontrado diferencias en la DMO entre pacientes recientemente diagnosticados de EII y controles sanos⁴⁰, aunque sí se observó una menor masa ósea en aquellos pacientes que presentaron síntomas durante más de 6 meses. Todo ello sugiere que posiblemente exista relación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de osteoporosis. Otros estudios, en cambio, no han observado ninguna relación entre la duración del proceso desde el diagnóstico y su gravedad con la disminución de masa ósea^{35,51}, lo que pone de manifiesto la existencia de otros factores adicionales que contribuyen al desarrollo de esta complicación.

• *En relación con complicaciones de la enfermedad*

Parece evidente la relación entre la disminución de la DMO y el estado nutricional o el índice de masa corporal del individuo, tanto en niños⁶¹ como en adultos^{28,31,32,35,40,62,63}. La malnutrición energético-proteica y los estados carenciales de micronutrientes son frecuentes en los pacientes con EII⁶⁴; entre el 20 y el 75% de los adultos presentan pérdida de peso coincidiendo con los episodios de exacerbación. Los niños con EII, especialmente EC, presentan con frecuencia retraso de crecimiento en relación con malabsorción y malnutrición^{65,66}, que se ha descrito como primera manifestación de la enfermedad hasta en un 46% de los casos⁶⁷. Se ha comunicado incluso un caso anecdótico de colapso de múltiples vértebras consecuencia de una osteoporosis severa como primera manifestación de EII pediátrica⁶⁸.

La etiología de la malnutrición en este proceso es multifactorial (tabla VI), y esta situación puede contribuir al desarrollo de osteoporosis por diferentes mecanismos^{69,70}.

Como ya se ha descrito el hueso contiene el 98% del calcio del organismo y la deficiencia de este elemento es uno de los determinantes del desarrollo de la enfermedad ósea metabólica. El fósforo es otro mineral esencial en la fisiología ósea y constituye el 60% del contenido mineral total del hueso. La deficiencia de magnesio es relativamente frecuente en los pacientes con patología gastrointestinal, ya que este mineral

Tabla VI

Etiología de la malnutrición en pacientes con EII

- *Disminución de la ingesta*
 - Anorexia secundaria a la enfermedad.
 - Ayuno terapéutico.
 - Dietas mal formuladas.
 - Problemas psicológicos, depresión.
- *Malabsorción*
 - Descenso de la superficie absorptiva.
 - Sobrecrecimiento bacteriano.
 - Deficiencia de sales biliares.
- *Incremento de pérdidas digestivas*
 - Enteropatía pierde-albúmina.
 - Pérdida de electrolitos, minerales, elementos traza.
 - Sangrado.
- *Aumento de requerimientos*
 - Inflamación, fiebre.
 - Corticoides.
- *Interacción fármaco-nutriente*
 - Sulfasalacina y folato.
 - Corticoides y calcio.

está presente en cantidad importante en las secreciones digestivas. La hipomagnesemia disminuye la capacidad de respuesta del hueso a la acción de la PTH y puede disminuir además la secreción de esta hormona, dando lugar a una situación de hipocalcemia que no responde a la administración de calcio. La deficiencia de magnesio se asocia a un descenso de la masa ósea. La vitamina D participa activamente en el metabolismo óseo, facilitando el desarrollo de precursores de los osteoclastos, incrementando la respuesta osteoclástica y, sobre todo, aumentando la absorción intestinal de calcio y fósforo, favoreciendo de este modo la mineralización. La vitamina D es la vitamina liposoluble que se afecta con mayor frecuencia en los pacientes con EII⁷¹ y su deficiencia contribuye al desarrollo de osteoporosis. Algunos estudios han observado niveles descendidos de vitamina D en el 61,6%^{41,72}. La vitamina K participa en la γ -carboxilación de los residuos del ácido glutámico en las proteínas-GLA, como la osteocalcina. Su deficiencia puede ocasionar alteraciones en el metabolismo óseo y contribuir al desarrollo de osteoporosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal^{73,74}. Otros micronutrientes, como la vitamina C y ciertos oligoelementos (cobre, manganeso y zinc), actúan como cofactores en la síntesis de las proteínas de la matriz ósea, y su deficiencia podría ser otra causa de disminución de la masa ósea en estos pacientes.

El descenso absoluto o relativo de nutrientes que ocurre en las situaciones de malnutrición origina una serie de cambios hormonales adaptativos encaminados probablemente a redistribuir el flujo de sustratos para

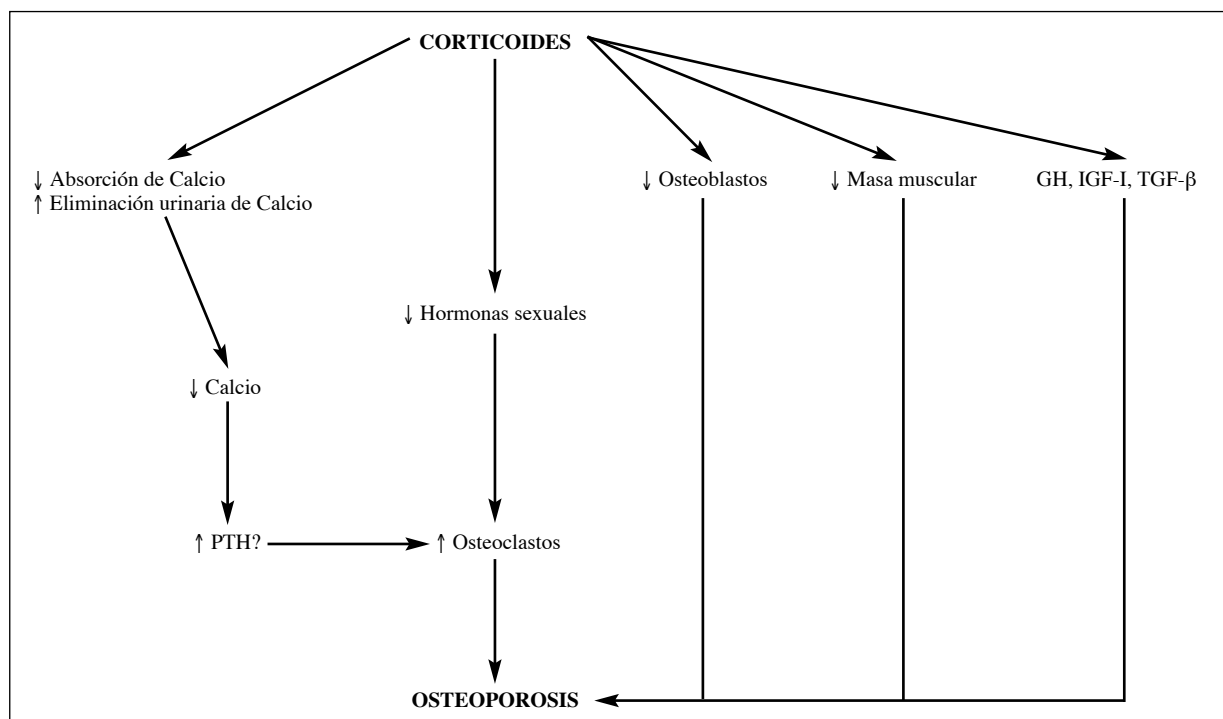


Fig. 1.—Osteoporosis corticoidea.

favorecer las funciones vitales en detrimento de otras, como la reproductiva o el crecimiento; casi todos los ejes hormonales se pueden alterar por cambios en el estado nutricional, y muchas de estas hormonas participan en el metabolismo óseo: descenso de gonadotrofinas y esteroides sexuales, disminución de la síntesis hepática del “factor de crecimiento similar a la insulina tipo I” (IGF-1 o somatomedina C) —hormona que media los efectos estimuladores de crecimiento de la GH, ejerciendo un efecto trófico sobre el hueso—, e hiper-cortisolismo secundario a aumento de secreción de CRH y ACTH, que puede ser responsable de descenso en la masa ósea de forma similar a lo que ocurre en el tratamiento corticoideo crónico.

Por otra parte la inactividad, inherente a los brotes agudos de enfermedad puede favorecer la pérdida de masa ósea como consecuencia de la pérdida del estímulo para la remodelación^{6,33}.

• En relación con el subtipo de enfermedad

Se ha relacionado la prevalencia de osteopenia, osteoporosis y sus complicaciones con el subtipo de EII, y varios estudios demuestran una mayor frecuencia en la EC^{25,39,75,76,77} debido en parte a características de esta última como la afectación yeyunal y las resecciones intestinales previas^{36,47,77}. Sin embargo existen estudios en los cuales no se han apreciado diferencias entre la EC y la CU, tanto en la enfermedad de reciente diagnóstico como en casos de mayor tiempo de evolución^{34,37,38,40,45}, poniendo nuevamente de manifiesto la heterogeneidad de los diferentes trabajos publicados.

3. En relación con el tratamiento de la EII

La osteoporosis es una complicación importante de la terapia corticoidea —uno de los pilares del tratamiento de la EII— y afecta fundamentalmente al hueso trabecular mediante el aumento de la resorción ósea⁷⁸ (fig. 1). Su incidencia oscila entre un 30 y 50% de los pacientes tratados, y es probable que los varones jóvenes sean más susceptibles de desarrollarla. Dado que por lo general habrá mayor historia de consumo de corticoides en aquellos pacientes con mayor actividad clínica éstos pueden ser factores de confusión a la hora de determinar el efecto de cada uno individualmente. Muchos estudios han hallado una relación entre la utilización de corticoides, en particular su dosis acumulada, y la disminución de la DMO^{28,32,34,39,47,61,79}.

4. Otros

Además de los específicos de la EII, existen otros factores que favorecen el desarrollo de osteoporosis tanto en la población general como en los pacientes con EII (tabla II).

Evaluación y tratamiento de la osteoporosis en la EII

¿Cuándo evaluar la densidad de masa ósea?

No existe acuerdo unánime acerca del momento en el que se debe realizar el estudio densitométrico. Las recomendaciones de la Sociedad Británica de Gastroenterología⁸⁰ sugieren que la realización de una

densitometría ósea en el momento del diagnóstico, la estrategia *a priori* más adecuada⁸¹, podría no ser recomendable debido a la sobrecarga de exploraciones que esta actitud conllevaría. Además es poco probable la existencia de osteoporosis como consecuencia de enfermedad inflamatoria intestinal en el momento de su diagnóstico⁴⁰. Una aproximación propuesta, *a priori* más eficiente, sería restringir la indicación a aquellos pacientes de mayor riesgo, con más posibilidades de presentar criterios de osteopenia o de osteoporosis: mujeres con menopausia antes de los 45 años, amenorrea durante más de un año, tratamiento esteroideo prolongado o con dosis acumulada mayor de 10 gramos, y en pacientes menores de 18 años al diagnóstico²⁵.

Por otra parte, se sugiere que en la realización seriada de estudios densitométricos debe establecerse una periodicidad no inferior a dos años debido al error de precisión de la técnica que impide valorar correctamente los cambios observados en estudios realizados con un menor intervalo de tiempo²⁴.

En cuanto al umbral de densidad mineral ósea por debajo del cual debe iniciarse tratamiento parecería obvio establecerlo en el T-score por debajo de -2,5 que define la osteoporosis; sin embargo, retrasar el inicio del tratamiento hasta este punto dejaría sin tratar a un gran número de pacientes con disminución de masa ósea de menor severidad; por este motivo se ha propuesto un umbral basado en un Z-score por debajo de -1 o en un T-score de -1,5 para pacientes en tratamiento esteroideo⁸⁰.

Prevención y tratamiento

Se han publicado pocos estudios que evalúen la prevención y el tratamiento de la reducción de masa ósea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y en ningún ensayo se ha evaluado específicamente la reducción del riesgo de fractura, por lo que gran parte de las recomendaciones en este aspecto se basan en estudios realizados en mujeres postmenopáusicas o en

Tabla VII
Resumen de las recomendaciones sobre osteoporosis en patología gastrointestinal de la Asociación Americana de Gastroenterología⁸⁴

1. Deberá realizarse DEXA en pacientes con EII cuando se hayan estudiado minuciosamente los factores de riesgo asociados (D).
2. Deberán medirse los niveles de Ca (corregidos con albúmina). Cuando el paciente tiene osteoporosis o ha tenido alguna fractura, se debe realizar un análisis completo, que incluya fosfatasa alcalina, Ca, creatinina, 25-(OH) vitamina D, electroforesis de proteínas y testosterona (en hombres) para buscar otras causas de baja densidad ósea (D).
3. No es necesario medir PTH a menos que los niveles de Ca en sangre u orina no sean normales (D).
4. Todos los pacientes deberían recibir información sobre la importancia de los cambios en el estilo de vida (p. ej., realizar ejercicio, dejar de fumar, ingesta reducida de alcohol), así como suplementos de Ca y vitamina D (D).
5. La dosis de corticoides debe ser la mínima, y se debe considerar la utilización de agentes inmunomoduladores (D).
6. Los suplementos de Ca y vitamina D deben administrarse en pacientes con osteoporosis o con riesgo de desarrollarla. Los varones jóvenes y las mujeres premenopáusicas requieren 1000 mg/día de Ca elemental; en pacientes mayores de 50 años se requieren 1.500 mg/día. La dosis adecuada de vitamina D en individuos sanos es de 400 a 800 UI/día (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia B en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes mayores).
7. La terapia estrogénica ha sido aprobada por la FDA para prevenir la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas o en mujeres premenopáusicas con hipogonadismo, pero debe contrastarse con los riesgos secundarios (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas sanas).
8. Un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM) ha sido aprobado por la FDA en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en la reducción del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis).
9. La testosterona debe usarse como tratamiento del hipogonadismo en varones(D).
10. Los bifosfonatos están aprobados por la FDA como prevención y tratamiento, en pacientes con osteoporosis, en pacientes con fracturas y en pacientes que no pueden suspender los corticoides después de 3 meses de tratamiento (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas).
11. La calcitonina nasal o subcutánea puede ser considerada como una alternativa al tratamiento cuando los agentes antirresorptivos están contraindicados o son mal tolerados (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en reducción del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas).
12. El fluoruro no está recomendado como tratamiento de la osteoporosis asociada a patologías GI (D).

pacientes que reciben tratamiento esteroideo por otras patologías.

La osteoporosis es en la actualidad un problema más fácil de prevenir que tratar una vez que se haya instaurado, y la prevención comienza por el reconocimiento del problema potencial tanto por parte del médico como del paciente. Presumiblemente la prevención primaria evitaría la alteración arquitectural característica de la osteoporosis, que probablemente no se logre recuperar a pesar de conseguir mejorar la densidad mineral ósea con tratamiento farmacológico.

En primer lugar existen una serie de *medidas generales* acerca de las cuales debe instruirse a todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y que constituyen la primera línea de prevención de la pérdida de masa ósea asociada a la misma (tabla VII):

- El ejercicio físico es uno de los principales determinantes de la masa ósea, y llevado a cabo de manera regular se ha demostrado capaz de incrementar la masa ósea en pacientes con enfermedad de Crohn⁸², insistir en la conveniencia de abandonar el consumo de tabaco y el exceso de ingesta de alcohol, factores de riesgo de osteopenia demostrados en la población general y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal^{7,9,83},

- asegurar una adecuada ingesta diaria de calcio, bien mediante una dieta completa o bien añadiendo suplementos orales de este elemento para asegurar un aporte diario de unos 1.500 miligramos⁸⁴;

- el diagnóstico precoz y tratamiento del déficit de vitamina D⁸⁵, en el caso que exista, debe asegurarse; la determinación de niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D es especialmente importante en pacientes con afectación amplia de intestino delgado, resecciones quirúrgicas múltiples del mismo, malnutrición y en personas con escasa exposición al sol.

- Pero probablemente la medida preventiva más eficaz sea, por diversas razones, el tratamiento adecuado de la enfermedad de base con el objetivo de mantener a los pacientes en remisión clínica durante el mayor tiempo posible: prevenir la desmineralización asociada a los procesos inflamatorios sistémicos agudos, evitar la desnutrición y el sedentarismo que habitualmente se asocia a los brotes, disminuir la inflamación intestinal que puede causar malabsorción de calcio, vitamina D y disminuir la necesidad de tratamiento esteroideo⁴².

En algunos casos será necesario instaurar un *tratamiento farmacológico*. Los fármacos que más se han estudiado son los suplementos de calcio y vitamina D, los estrógenos, los difosfonatos, la calcitonina y el fluoruro.

La eficacia de los suplementos de vitamina D en la prevención de la osteopenia asociada a la EII se ha probado en un estudio randomizado controlado en el que se incluyeron 75 pacientes con enfermedad de Crohn; la densidad mineral ósea de los pacientes que

recibieron placebo disminuyó de forma significativa tras un año de estudio en contraste con lo sucedido en el grupo que recibió suplementos de 1.000 unidades diarias de vitamina D en el que la masa ósea se mantuvo o incluso se incrementó⁸⁶.

Los estrógenos actúan directamente sobre los osteoblastos y los osteocitos a través de receptores específicos. Estimulan la proliferación de los osteoblastos y la producción de IGF-I, colágeno y fosfatasa alcalina y disminuyen la resorción ósea. Los andrógenos también ejercen un efecto anabolizante sobre el hueso a través de receptores nucleares en los osteoblastos⁸⁷. La terapia hormonal sustitutiva (THS) ha demostrado reducir el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas en general⁸⁸, así como prevenir la pérdida de masa ósea en pacientes con EII⁸⁹ en un único ensayo sin grupo control llevado a cabo durante dos años en 47 mujeres con CU o EC; las pacientes tratadas con corticoides en este estudio también se beneficiaron de la terapia, en términos de prevención de osteopenia, sin poder evidenciarse diferencias en cuanto a la incidencia de fracturas, muy probablemente por el corto periodo de seguimiento realizado. En general, el máximo beneficio se obtiene en tratamientos a largo plazo iniciados desde el momento de la menopausia, aunque el incremento del riesgo de cáncer de mama hace esta estrategia inaceptable para muchas mujeres. El objetivo marcado de forma más usual es tratar a las mujeres durante diez años tras la menopausia, evaluando al cabo de este periodo, mediante la realización de una densitometría ósea, la conveniencia de continuar o no el tratamiento.

Los bifosfonatos son fármacos análogos del pirofosfato inorgánico capaces de inhibir la resorción ósea. Su efecto beneficioso se ha demostrado en la reducción de la incidencia de fracturas tanto en mujeres postmenopáusicas⁹⁰ como en varones⁹¹, así como en la prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea⁹². En la enfermedad inflamatoria experimental se ha demostrado también que su administración previene la disminución de densidad mineral ósea asociada a la inflamación⁹³. Se ha publicado un ensayo randomizado controlado⁹⁴ en 32 pacientes con enfermedad de Crohn y osteopenia (T-scores de -1), que observa que el tratamiento con 10 mg diarios de alendronato incrementa de forma significativa la densidad mineral ósea. En este estudio la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales no fue superior a la que se podría esperar al tratarse de pacientes con patología del tubo digestivo. Otro estudio randomizado de 74 pacientes con EC y baja densidad ósea comparó el efecto que tenían 500 mg de Ca y 400 UI de vitamina D diarios solos o asociados a infusiones de 30 mg pamidronato intravenoso 3 ó 4 veces al mes. Se observó que, aunque con ambos tratamientos aumentaba la DMO, el tratamiento combinado producía un aumento significativo⁹⁵.

La calcitonina es una hormona sintetizada por las células C del tiroides cuya regulación es llevada a cabo por los niveles plasmáticos de calcio iónico y que dis-

minuye la resorción ósea mediante la inhibición directa de la actividad osteoclástica. Actualmente se dispone de preparados naturales y sintéticos de calcitonina para su uso farmacológico, que pueden administrarse por vía subcutánea (100 unidades diarias o cada 2 días) o en forma de spray nasal (200 unidades diarias), y que se han demostrado eficaces en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas así como en la disminución del dolor asociado a las mismas⁹⁶. Hasta el momento no se han publicado estudios con calcitonina en osteoporosis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.

La combinación de fluoruro sódico tanto con calcio como con vitamina D ha demostrado conseguir un incremento significativo de la densidad mineral ósea en comparación con el calcio y la vitamina D en monoterapia en pacientes con enfermedad de Crohn y osteoporosis^{97,98}; son necesarios ensayos más amplios para establecer el papel de los fluoruros — fármacos bien tolerados y económicos — tanto en el tratamiento como en la prevención de la aparición de fracturas en estos pacientes.

La PTH es una hormona sintetizada por la glándula paratiroidea que contribuye a la homeostasis del calcio y fósforo. Se ha ensayado con PTH en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, tanto como terapia única como en combinación con THS, demostrándose un incremento de la DMO en columna lumbar y en cadera, e incluso una disminución del riesgo de fractura vertebral^{99,100}. También se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis en hombres, siendo más eficaz en monoterapia que en combinación con alendronato¹⁰¹. Se requieren estudios valorando el posible papel de la PTH en la osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Manejo de la osteoporosis esteroidea en la EII

El tratamiento corticoideo es uno de los principales factores de riesgo de desarrollo de osteoporosis en los pacientes con EII. Por este motivo, una de las principales medidas preventivas es su utilización correcta, empleando la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible^{42,79,102}.

Existe poca información sobre la influencia de la vía de administración de los corticoides. En un trabajo llevado a cabo en 24 pacientes se observó que el tratamiento durante dos semanas con preparados de administración rectal de corticoides convencionales no modifica los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo⁶², pero hasta ahora no se han publicado ensayos con pautas de tratamiento más prolongado o en los que se evalúe la densidad mineral ósea. Tampoco existe evidencia directa del posible beneficio de las pautas a días alternos.

Respecto al efecto de los diferentes corticoides sobre la DMO hay controversia. Se ha publicado un trabajo realizado en pacientes con enfermedad de Crohn

que muestra una menor supresión de los niveles de osteocalcina en el grupo tratado con budesonida frente a metil-prednisolona¹⁰³. Este corticoide de liberación controlada, que se asocia a menor incidencia de efectos secundarios adversos sistémicos¹⁰⁴, se pensó en un principio que podría ser útil en la prevención de la pérdida de masa ósea. En un estudio posterior se ha observado mayor pérdida de masa ósea con budesonida en comparación con prednisona¹⁰⁵.

La prevención y el tratamiento de la osteoporosis esteroidea mediante la administración oral de calcio y vitamina D ha sido el objeto de diversos estudios¹⁰⁶⁻¹¹³. Un meta-análisis realizado sobre este tema¹¹⁴ concluye que en general se observa una disminución de la pérdida de masa ósea en columna lumbar y antebrazo, si bien no se ha objetivado una disminución en el riesgo de fracturas. Se aconseja que, debido a su seguridad y bajo coste, este tratamiento se debería indicar en todos los pacientes que reciben corticoides.

En las guías de la Sociedad Británica de Gastroenterología⁸⁰ se recomienda el uso rutinario de suplementos orales de vitamina D en todos aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciban tratamiento esteroideo; debido al riesgo documentado de hipercalcemia asociada al uso de calcitriol¹¹³, es más recomendable el empleo de vitamina D₂ o D₃ (colecalciferol); por su parte el American College of Rheumatology recomienda dosis de 800 unidades diarias¹⁰², y están disponibles en nuestro medio preparados comerciales que aportan esta dosis en dos tomas diarias asociadas a 1.200 mg de calcio. Los suplementos de calcio aislado en pacientes con EII en tratamiento esteroideo no han mostrado beneficio clínico significativo a un año en cuanto a la densidad mineral ósea se refiere en dos ensayos controlados^{97,115}.

En una revisión sistemática acerca de la eficacia del uso de bifosfonatos para la osteoporosis esteroidea se concluye que existe una mejoría significativa de la densidad mineral ósea de la columna lumbar siendo mayor la respuesta en aquellos ensayos en los que se aplicó esta modalidad para la prevención primaria que secundaria¹¹⁶.

Conclusiones

La osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal es una manifestación clínica que presenta una elevada prevalencia e importantes consecuencias a largo plazo. Un mejor conocimiento de esta entidad permitirá el diagnóstico precoz y la instauración de medidas preventivas y terapéuticas.

Referencias

1. Heaney RP: Bone biology in health and disease: a tutorial. En: Shills ME, Olson JA, Shine M, Ross AC. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999, 1327-1338.

2. Heaney RP: Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):255-265.
3. Krall EA, Dawson-Hughes B: Osteoporosis. En: Shills ME, Olson JA, Shine M, Ross AC. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999, 1353-1364.
4. Harper KD, Weber TJ: Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):325-348.
5. Ross PD: Risk factors for osteoporotic fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):289-301.
6. Sinaki M: Exercise and osteoporosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1989, 70:220-9.
7. Henderson NK, White CP, Eisman JA: The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):369-387.
8. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB: Alcohol consumption and hip fracture: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1988, 128:1102-1110.
9. Krall EA, Dawson-Hughes B: Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991, 6:331-8.
10. Slemenda CW, Christian J, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr: Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992, 117:286-291.
11. Blake GM, Fogelman I: Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):267-288.
12. Fries W, Dinca M, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Martin A: Calcaneal ultrasound bone densitometry in inflammatory bowel disease – a comparison with double x-ray densitometry of the lumbar spine. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:2339-44.
13. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E: Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34:790-7.
14. Levine A, Mishna L, Ballin A, Givoni S, Dinari G, Hartman C, Shamir R: Use of quantitative ultrasound to assess osteopenia in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 35:169-172.
15. Von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Mason R, Kratzer W, Adler G, Rieber A, Reinshagen M: Quantitative ultrasound of the proximal phalanges and dual-energy X-ray absorptiometry in Crohn's disease patients with osteopenia. *J Gastroenterol* 2003, 38:238-243.
16. World Health Organization: Assessment of fractures risk and its application to screening for menopausal osteoporosis. Technical Reports Series Number 843. Geneva: World Health Organization, 1994.
17. Garnero P, Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):303-323.
18. Ledro Cano D, Torres Domínguez Y, Castro Laria L, Sáenz Dana M, Herreras Esteban JM, Herreras Gutierrez JM: Los marcadores bioquímicos y la densitometría ósea en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2000, 92:595-600.
19. Riss BJ, Overgaard K, Christiansen C: Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone mass response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* 1995, 5:276-280.
20. Garnero P, Shih WJ, Gineys E, Karpf DB, Delmas PD: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1693-1700.
21. Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D: Increased urinary N-telopeptide cross-linked type I collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:699-704.
22. Faust D, Menge F, Armbruster FP, Lembecke B, Stein J: Increased serum bone sialoprotein concentrations in patients with Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2003, 41:243-247.
23. Valentine JF, Sninsky CA: Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:878-83.
24. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L: Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997, 32:1247-55.
25. Ghosh S, Meister D: Osteopenia in inflammatory bowel disease. *Research and Clinical Forums* 2000, 22:159-170.
26. Croucher PI, Vedi S, Motley RJ, Garrahan NJ, Stanton MR, Compston JE: Reduced bone formation in patients with osteoporosis associated with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 1993, 3:236-41.
27. Lin CL, Moniz C, Chambers TJ, Chow JW: Colitis causes bone loss in rats through suppression of bone formation. *Gastroenterology* 1996, 111:1263-71.
28. Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE: Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988, 29:1332-1336.
29. Robinson RJ, Iqbal SJ, Abrams K, Al Azzawi F, Mayberry JF: Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:699-705.
30. Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries AD, Rhodes J, Coles RJ, Compston JE: Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992, 27:1055-60.
31. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J: Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987, 28:410-415.
32. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B: Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995, 108:417-422.
33. Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelletier O, Du Puy Montbrun T, Lestrat V, Dougados M, Couturier D, Amor B: Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992, 37:1396-1403.
34. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK: A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995, 37:71-76.
35. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C: Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997, 40:228-233.
36. Staun M, Tjellesen L, Thale M, Schaadt O, Jarnum S: Bone mineral content in patients with Crohn's disease. A longitudinal study in patients with bowel resections. *Scand J Gastroenterol* 1997, 32:226-232.
37. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D: Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:1483-1490.
38. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H: Bone loss in patients with inflammatory bowel disease is less than expected: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34:696-702.
39. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS: Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998, 114:902-911.
40. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ: Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000, 119:1203-1208.
41. Martínez N, López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, González J: Factores relacionados con la pérdida de masa ósea en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinología* 2001, 48 (Supl. 2):45-46.
42. Dear KL, Compston JE, Hunter JO: Treatments for Crohn's disease that minimise steroid doses are associated with a reduced risk of osteoporosis. *Clin Nutr* 2001, 20:541-546.
43. Klaus J, Armbrrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G, Reinshagen M, Felsenberg D, von Tirpitz C: High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002, 51:654-658.
44. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN: The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000, 133:795-799.

45. Van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK: Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003, 125:1591-1597.
46. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ: 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002, 123:468-475.
47. Robinson RJ, Al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF: Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998, 43:2500-2506.
48. Robinson RJ, Iqbal SJ, Al-Azzawi F, Abrams K, Mayberry JF: Sex hormone status and bone metabolism in men with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:21-25.
49. Jahnsen J, Falch JA, Mowinkel P, Aadland E: Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1556-62.
50. Nemetz A, Toth M, García-González MA, Zagoni T, Feher J, Peña AS, Tulassay Z: Allelic variation at the interleukin 1beta gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001, 49:644-9.
51. Schulte CMS, Dignass AU, Goebell H, Röher HD, Schulte KM: Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000, 119:909-920.
52. Niessner M, Volk BA: Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol* 1995, 101:428-435.
53. Podolsky DK, Fiocchi C: En: Kirsner JB, eds.: Inflammatory Bowel Disease. Philadelphia, USA. Saunders Company, 2000, p. 191-207.
54. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J: Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(5):2032-42.
55. Manolagas SC: The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 840:194-204.
56. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA: Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 2002, 17:695-702.
57. Holub MC, Mako E, Devay T, Dank M, Szalai C, Fenyvesi A, Falus A: Increased interleukin-6 levels, and gp 130 expression in peripheral lymphocytes of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998, 228:47-50.
58. Louis E, Belaiche J, van Kemseke C, Franchimont D, de Groote D, Gueenen V, Mary JY: A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:939-944.
59. Van Kemseke, Belaiche J, Louis E: Frequently relapsing Crohn's disease is characterized by persistent elevation in interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor serum levels during remission. *Int J Colorectal Dis* 2000, 15:206-210.
60. Motley RJ, Clements D, Evans WD, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE: A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Bone Miner* 1993, 23:95-104.
61. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM: Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998, 42:188-94.
62. Robinson RJ, Iqbal SJ, Wolfe R, Patel K, Abrams K, Mayberry JF: The effect of rectally administered steroids on bone turnover: a comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:213-7.
63. De Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, van Rossum LG, Naber AH: Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002, 97(8):2011-5.
64. Gassull MA: New insights in nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2001, 20(suppl 1):113-121.
65. Issenman RM, Atkinson SA, Radoja C, Fraher L: Longitudinal assesment of growth, mineral metabolism, and bone mass in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993, 17:401-6.
66. Griffiths AM: Enfermedad de Crohn en los niños y adolescentes: ¿cuáles son las opciones de tratamiento? *Drugs Today (Barc)* 1999, 35(Suppl 7):5-17.
67. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM: Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988, 95:1523-7.
68. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, Levy J, Gertner JM, Levine LS, Harbison M, Berdon W, Oberfield SE: Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2122-26.
69. Alpers DH: The role of nutritional deficiency in the osteopenia and osteoporosis of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2002, 18:203-208.
70. Krok KL, Lichtenstein GR: Nutrition in Crohn disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003, 19:148-153.
71. Driscoll RH, Meredith SC, Sitrim M, Rosenberg IH: Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982, 83:1252-8.
72. Siffledeen JS, Siminiski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN: The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003, 17(8):437-8.
73. Szulc P, Meunier PJ: Is vitamin K deficiency a risk factor for osteoporosis in Crohn's disease? *Lancet* 2001, 357:1995-6.
74. Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrugger RW: Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001, 48:473-7.
75. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L: Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000, 46:176-181.
76. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi-Porro G: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000, 247:63-70.
77. Von Tirpitz C, Steder-Neukamm U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, Reinshagen M: Osteoporosis in inflammatory bowel disease – results of a survey among members of the German Crohn's and Ulcerative Colitis Association. *Z Gastroenterol* 2003, 41(12):1145-50.
78. Lane NE, Lukert B: The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):466-483.
79. Compston JE: Review article: osteoporosis, corticosteroids and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9:237-50.
80. Scott EM, Gaywood I, Scott BB: Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000, 46(suppl 1):11-18.
81. Papaioannou A, Ferko NK, Adachi JD: All patients with inflammatory bowel disease should have bone density assesment: pro. *Inflamm Bowel Dis* 2001, 7:158-162.
82. Robinson R, Kryswcki T, Almond L, Al-Azzawi F, Abrams K, Iqbal SJ, Mayberry JF: Effect of low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized control trial. *Gastroenterology* 1998, 115:36-41.
83. Silvenoinnen JA, Lehtola JK, Niemela SE: Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31:367-71.
84. American Gastroenterological Association. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003, 124:795-841.
85. Vogelsang H, Ferenci P, Woloszczuk W, Resch H, Herold C, Frotz S, Gangl A: Bone disease in vitamin D-deficient patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1989, 34:1094-9.
86. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H y cols.: Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7:609-14.
87. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson DB, French FS: Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:854-7.

88. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA: Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham study. *N Engl J Med* 1987, 317:169-74.
89. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J: Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993, 34:1543-60.
90. Liberman UA, Weiss SL, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodríguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M: The effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995, 333:1437-43.
91. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000, 343:604-10.
92. Saag KG, Emkey R, Schintzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifrotis AG: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339:292-299.
93. Lin CL, Moniz C, Chow JW: Treatment with fluoride or bisphosphonates prevents bone loss associated with colitis in the rat. *Calcif Tissue Int* 2000, 67:373-7.
94. Haderslev KV, Tjellesen H, Sorensen A, Staun M: Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000, 119:639-646.
95. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Francis RM, Thompson NP: A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18(11-12):1121-7.
96. Avioli LV: The role of calcitonin in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):411-17.
97. Von Tirpitz C, Klaus J, Bruckel J, Rieber A, Scholer A, Adler G, Böhm BO, Reinshagen M: Increased of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000, 12:19-24.
98. Von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R, Böhm BO, Adler G, Reinshagen M: Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17:807-816.
99. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R: Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001, 16:925-931.
100. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441.
101. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003, 349:1216-1226.
102. American College of Rheumatology. Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996, 39:1791-1801.
103. D'Haens G, Verstraete A, Cheyns K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P: Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:419-24.
104. Spencer CM, McTavish D: Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1995, 50:854-72.
105. Cino M, Greenberg GR: Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:915-921.
106. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, Tugwell P, Gordon M, Steele M, Webber C, Goldsmith CH: Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a three year follow up. *J Rheumatol* 1996, 23:995-1000.
107. Bijlsma J, Raymakers JA, Mosch C, Hoekstra A, Derksen RH, Baart de la Faille, Duursma SA: Effects of oral calcium and vitamin D on glucocorticoid osteopenia. *Clin Exp Rheumatol* 1988, 6:113-19.
108. Brown JJ, Birkenhager-Frenkel DH, Rietveld JR y cols.: Influence of 1 α -(OH)D₃ administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol* 1983, 19:265-73.
109. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM: Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996, 125:961-8.
110. Dykman TR, Haraldson KM, Gluck OS, Murphy WS, Teitelbaum SL, Hahn TJ, Hahn BH: Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984, 27:1336-43.
111. Di Munno O, Beghe F, Favini P, Di Giuseppe P, Pontrandolfo A, Occhipinti G, Pasero G: Prevention of glucocorticoid osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium. *Clin Rheumatol* 1989, 8:202-7.
112. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979, 64:655-65.
113. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J: Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993, 328:1747-52.
114. Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P: Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
115. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, Belin TR, Shanahan F: A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996, 10:777-86.
116. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suárez-Almazor M: Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1 2001. Oxford: Update Software.

Original

CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population

J. Ignacio de Ulíbarri*, A. González-Madroño*, N. GP de Villar*, P. González*, B. González*, A. Mancha*, F. Rodríguez†, G. Fernández‡

*Clinical Nutrition and Dietetic Unit. †Clinical Epidemiology Unit. ‡Service of Admission and Documentation. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. Spain.

Abstract

Background: The serious problem of hospital under-nutrition is still being underestimated, despite its impact on clinical evolution and costs. The screening methods developed so far are not useful for daily clinical practice due to their low effectiveness/cost ratio.

Objective: We present an screening tool for CONTrolling NUTritional status (CONUT) that allows an automatic daily assessment of nutritional status of all inpatients that undergo routine analysis.

Design: The system is based on a computer application that compiles daily all useful patient information available in hospital databases, through the internal network. It automatically assesses the nutritional status taking into account laboratory information including serum albumin, total cholesterol level and total lymphocyte count. We have studied the association between the results of the Subjective Global Assessment (SGA) and Full Nutritional Assessment (FNA) with those from CONUT, in a sample of 53 individuals.

Results: The agreement degree between CONUT and FNA as measured by kappa index is 0.669 ($p = 0.003$), and between CONUT and SGA is 0.488 ($p = 0.034$). Considering FNA as "gold standard" we obtain a sensitivity of 92.3 and a specificity of 85.0.

Conclusions: CONUT seems to be an efficient tool for early detection and continuous control of hospital under-nutrition, with the suitable characteristics for these screening functions.

(Nutr Hosp 2005, 20:38-45)

Key words: Undernutrition, malnourishment, screening, nutritional assessment, albumin, total cholesterol, total lymphocyte count, clinical nutrition.

Correspondencia: J. Ignacio de Ulíbarri
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética
Hospital Universitario de la Princesa
Diego de León, 62
28006 Madrid
E-mail: ji.uliba@arrakis.es

Recibido: 6-X-2004.
Aceptado: 20-X-2004.

CONUT: UNA HERRAMIENTA PARA CONTROLAR EL ESTADO NUTRITIVO. PRIMERA VALIDACIÓN EN UNA POBLACIÓN HOSPITALARIA

Resumen

Antecedentes: El grave problema de la desnutrición hospitalaria sigue siendo infravalorado, pese a sus repercusiones sobre la evolución clínica y los costes de la hospitalización. Los procedimientos de filtro desarrollados hasta ahora no son útiles para la práctica diaria por su baja relación efectividad/costo.

Objetivo: Presentamos un sistema de cribado para el CONTROL NUTricional que permite valorar a diario, de manera automática, la situación nutricional de la totalidad de los pacientes ingresados a los que se practica análisis de rutina.

Diseño: El sistema se basa en una aplicación informática que recopila a diario, a través de la red interna, aquellos datos de los pacientes ingresados que se consideran útiles para evaluar su estado nutricional y que están disponibles en bases de datos del hospital. Automáticamente determina la situación nutricional de los pacientes considerando los datos de laboratorio: albúmina, colesterol y linfocitos totales. Hemos estudiado la asociación entre los resultados del Subjective Global Assessment (SGA) y del Full Nutritional Assessment (FNA) con aquellos del CONUT, en una muestra de 53 individuos.

Resultados: El grado de concordancia entre el CONUT y el FNA, medido por el índice kappa es de 0,699 ($p = 0,003$), y entre el CONUT y el SGA es de 0,488 ($p = 0,034$). Si consideramos que el FNA es la "prueba de referencia", obtenemos una sensibilidad del 92,3 y una especificidad del 85,0.

Conclusiones: Parece que CONUT es una herramienta eficaz para la detección precoz y el control continuo de la desnutrición hospitalaria, con las características adecuadas a las funciones de cribado.

(Nutr Hosp 2005, 20:38-45)

Palabras clave: Desnutrición, malnutrición, cribado, valoración nutritiva, albúmina, colesterol total, recuento linfocitario total, nutrición clínica.

Introduction

Undernutrition is a problem of great importance in clinical circles, despite the fact that it is still not highly considered by specialists and those responsible for Public Health. There are many studies showing that undernutrition prevalence in hospitalised patients ranges between 30-70%¹⁻⁵, varying according to definition of undernutrition, used methodology and the specific group of studied patients.

The multiple consequences of undernutrition on immunological system⁶⁻⁷, gastrointestinal tract⁸, endocrine system, cardio-respiratory function⁹, and on healing processes¹⁰⁻¹¹ are very well known. This is associated to an increase of morbidity-mortality rates, post-operative complications and an extension of length of stay (LOS) causing an increase in hospital assistance costs, up to an average of 60%¹²⁻¹⁶.

The average prevalence of hospital severe malnutrition is around 10% in the literature¹⁷. Our the Nutritional Unit is only consulted in 3.12% of all inpatients¹⁸, which means malnourished population in our hospital may be underdiagnosed.

The total assistance quality could be considerably improved by the arrangement of an automatic early detection system of undernutrition for all the inpatients. This method would allow to monitor the incidence of new cases, their follow-up and it would be followed by a full nutritional assessment and a intervention plan in order to counteract the effects of malnourishment, with the accompanying clinical and economic benefits.

Regarding this point, we fully agree with the conclusions of the 2003 Resolution of the Council of Europe on Food and Nutritional Care in Hospitals¹⁹. Which encourages European Countries to develop screening methods for assessing nutritional status and nutritional risk. The experts collect data from nutritional care providers and their practices of nutritional care and support showing it is sparse and inconsistent, and that the responsibilities in these context are unclear²⁰.

There are many studies that have tried to develop screening tools for early detection of undernutrition²¹⁻²⁷ but none of them can be applied on every inpatient, because among their evaluation parameters are some that require the intervention of an expert (physicians, nurses, and/or dieticians) for each patient individually, either for the anamnesis, for the physical examination or for the interpretation of laboratory analysis, which is not currently available in most of the hospitals around the world.

A screening tool should be clearly different from a full nutritional assessment, and should be based on easy and cheap-to-obtain measures and procedures, because these must be put into effect with as many patients as possible, to identify those who need a further complete nutritional evaluation, and possible treatment. We also consider it essential that nutritional control can be repeated throughout the hospitalisation,

in order to be able to check the evolution of those patients previously detected as well as recognise new patients already hospitalised.

We have developed a tool that allows us to put into practice a permanent screening system, feasible for nearly all inpatients, automatically, without raising costs and depending initially only on historical information from different data bases, produced routinely from the current computer technology infrastructure available in most of our hospitals.

In this paper we describe what our screening tool consists of, and we study the agreement degree between this new procedure and two other classical nutritional evaluation methods: the Subjective Global Assessment (SGA)²⁵⁻²⁶ and the Full Nutritional Assessment (FNA).

Subjects and methods

Description of the Screening Tool for the Nutritional Control (CONUT)

The application has been developed in the Nutritional Section and in the Clinical Epidemiology Unit of our Hospital Universitario de la Princesa (HUP), using Microsoft Visual Foxpro 6.0 as database manager. Our hospital, linked to Universidad Autonoma of Madrid, is a 500 beds hospital, only for adults, and services a population area of 450,000.

The screening tool for "CONtrolling NUTritional status" (from now on, CONUT) is based on a computer application that makes a daily data compilation from different sources in the hospital, through an internal network. The posterior processing of all this information permits the selection and identification of patients with different levels of undernutrition (stage 1) or with a possible nutritional risk (stage 2) (fig. 1).

The collection of daily information is possible, on one hand, thanks to the interconnection of computers in hospital through de fibre optic corporate local network, and on the other hand, to the existence of each patient's history case number (HCN), and its universal use in all databases of the hospital as a patient identifying tool.

The information sources are the databases generated in the Admission Service, in the Central Laboratory and in the Nutritional Unit.

The Admission Service also has several databases, that provides information, which allows us to identify and locate the patient in the hospital (HCN, age and sex, department, bed number, physician in charge), and admission data (date, diagnosis presumption, readmissions).

The Central Laboratory of the hospital also has an information system where all the results of the analyses performed at the hospital (in and outpatients), and from Primary Health Care are registered. The system provides automatically the same administration data (HCN, patient's location, requesting doctor) and also

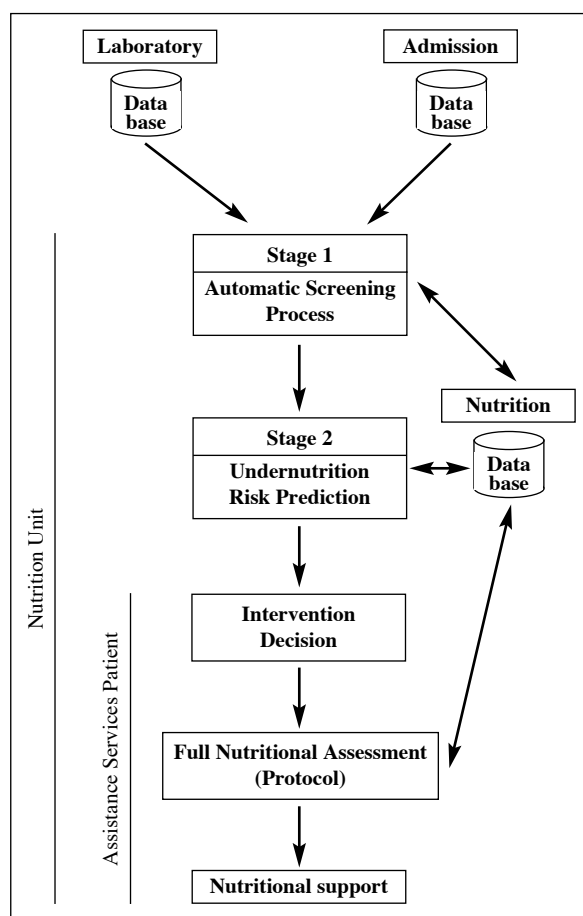


Fig. 1.—Process for the early detection of undernutrition in hospitals.

the analysis date. Among all the accumulated routine analysis data, we select those most frequently used, which are also helpful in the evaluation of nutritional status: serum albumin, total cholesterol level and total lymphocyte count. Haematocrit value is used only as an indicator of the concentration variations, caused by a change in plasma volume.

The result of processing all this information for the user is a screen where all the data coming from different sources are integrated.

Classification of patients according to their nutritional status and nutritional risk

The screening process has two different steps:

1. The first step is the nutritional status assessment. It is done automatically by the tool using two biochemical parameters (serum albumin and cholesterol level) and one immune indicator (total lymphocyte count). Serum albumin is used as an indicator of protein reserves²⁸⁻²⁹. The measurement is taken with a Hitachi -747 analyser, BCG technique (Bromocresol method). Cholesterol is used as a caloric depletion parameter³⁰⁻³¹. It is measured with a Hitachi -747 analyser, CHOD-PAB method. Finally, total lymphocyte count is used as an indicator of loose of immune defences caused by undernutrition³²⁻³⁴. It is measured with an SE-9000 analyser (conventional method). The levels for these three parameters, as well as the scores assigned by the screening tool, according to the undernutrition degree, are shown in table I. Scores have been placed by the authors, according to the information published and the heuristic knowledge obtained from long experience. The albumin has double the rating than cholesterol and lymphocytes, as it provides more “weight” as an undernutrition indicator. Anyway, the relative weight of these scores will be probably adjusted in the future, by means of stepwise multivariate analysis. Following this rating, the application classifies patients in four groups of nutritional status: normal, slight undernutrition, moderate undernutrition and severe undernutrition. In this study we have selected an adult population so we still don’t know if CONUT can be applied to infants or elderly until new studies validate the tool in those group of ages.

Table I
Assessment of undernutrition degree by CONUT

Parameter	Undernutrition Degree			
	Normal	Light	Moderate	Severe
Serum Albumin (g/dl)	3.5 - 4.5	3.0 - 3.49	2.5 - 2.9	< 2.5
Score	0	2	4	6
Total Lymphocytes/ml	> 1600	1200-1599	800-1199	< 800
Score	0	1	2	3
Cholesterol (mg/dl)	> 180	140-180	100-139	< 100
Score	0	1	2	3
Screening Total Score	0 - 1	2 - 4	5 - 8	9 - 12

2. The second step is the nutritional risk assessment. It is made by a trained physician who uses the scores given automatically by the tool plus the other information available in the screen: patient's biochemical evolution (since the admission date, or even from earlier analyses, either from the outpatient departments, or from previous admissions), the diagnosis at admission, the patient's age, and the length of stay. With this data the physician establishes the risk of undernutrition, even if the patient is not yet malnourished, since it is possible to identify patients with no undernutrition in the present, but with a nutritional risk of developing it in a short-medium timeframe due to the diagnosis and/or the therapeutic procedure.

The following step would be the intervention stage. The Nutrition Section contacts with the department in charge of the moderate to severe malnourished patients (obtained from the first step of CONUT), and also of those theoretically at risk (second phase), and performs a full nutritional assessment. If necessary, nutritional support is initiated and the patient is weekly re-evaluated either by CONUT and also by the Nutrition Team.

Validation Study of the Screening Tool

To know the validity of CONUT we have studied the association and the degree of agreement among the obtained diagnosis with the first step of this tool and the one obtained with two different methods commonly used for assessing the nutritional status. Such methods were the Subjective Global Assessment and the Full Nutritional Assessment, as defined in our the Nutritional Protocol.

Subjective Global Assessment (SGA): Described by Detsky and cols.²⁵⁻²⁶, is a clinical technique, which assesses nutritional status based on features of the history and physical examination. The history records data basically based on anamnesis, where all data related to weight changes in the last 6 months, modifications in diet intakes, presence of gastrointestinal symptoms and functional capacity. The physical examination includes: presence of loss of subcutaneous fat, muscle wasting ankle edema, sacral edema and ascites. The result obtained classifies patients in: normal or well nourished, moderately (or suspected of being) undernourished and severely malnourished.

Full Nutritional Assessment (FNA): This is a nutritional evaluation procedure adopted by the Nutrition Protocol of our hospital, based on the recommendations of the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE)³⁵. It includes: patient's history and actual diagnosis, therapeutic procedures, physical examinations (weight, height and BMI, plicometry for tricipital, bicipital, subscapular and suprailiac skinfold³⁶, and bioimpedance. The lipocaliber used is Holtain, and the Impedanciometer is a Body Fat Analyzer

Maltron (monofrequency). Laboratory data is also recorded including serum determinations of albumin, total cholesterol level, total lymphocyte count, haemogram, pre-albumin, transferrin, iron, lipids profile, serum and urine ions (Na, K, Cl), hepatic, renal and endocrine-metabolic function, 24 hour-clearance of creatinine and nitrogen.

The study was doubled blinded. All the patients of the study had SGA and FNA. Two different teams made the evaluations: SGA was made by two interns, after being trained for the project, not knowing the results obtained from the FNA and the screening with CONUT. FNA was made by the Nutrition Section physicians, helped by the Nutrition nurses, who made the anthropometrics and bioimpedance, not knowing the results of the SGA and the screening with CONUT. As a result of such an evaluations, the patients were classified in four groups: normal nourished patients, slightly, moderate or severely undernourished patients.

Validation and balancing of parameters/factors used in the screening tool

For this initial study concerning the validity of the screening tool, we selected a sample of 53 patients out of a the total of 229 patients admitted at Hospital Universitario de la Princesa during four consecutive Mondays, after excluding the Intensive Care Unit, Oncology-Haematology patients under chemo or radiotherapy and patients that had been under major surgery in the last fifteen days. The reason for excluding these patients was the impact of their disease or therapeutic procedure on their biochemical and immune parameters, which could introduce biasing in the initial validation of the screening tool that we present in this study³⁷. In the same way, patients with dementia or low consciousness levels, who were impossible to test for the nutritional evaluation using control methods (SGA and FNA), were also excluded.

During the following four days after admission, an assessment of the nutritional status of patients (using SGA, and FNA and CONUT) was made to those patients who fulfilled inclusion criteria.

Statistical analysis: The study of the differences in the means of the screening parameters (serum albumin, total cholesterol and lymphocytes count) between the different degrees of undernutrition diagnosed following SGA and FNA, was made using a variance analysis. The association between the results of the SGA and FNA with those from the screening tool, CONUT, was studied using the X² test. Afterwards, the origin of the significance was analysed, using Freeman's³⁸ method calculating the kappa indexes³⁹, as a measurement of the agreement degree and of the corresponding significance tests.

In the same way, we studied the sensitivity and specificity of the screening tool, using FNA as the "gold

Table II <i>Sample description</i>	
N° of patients	53
Age (years), mean $\pm$ SD	66.8 $\pm$ 16.58
Males/females, n° (%)	28 (52) / 25 (47)
Height (cm.), mean $\pm$ SD	163.62 $\pm$ 8.14
Weight (kg.), mean $\pm$ SD	68.7 $\pm$ 12.9
BMI, mean $\pm$ SD	25.6 $\pm$ 4.85
BMI, n° (%):	
• < 20	8 (15)
• 20 – 25	18 (34)
• > 25	27 (51)

standard". In all cases we considered significant all p values under 0.05.

The analyses were done using SPSS v.8.0 and EPI-DAT v.2.0.

Results

All data referring to age, sex, weight and BMI of patients studied are described in table II. The mean age of the study population was 66.8, with a similar proportion of men (52.8%) and women (47.2%). The mean BMI was 25.6 $\pm$ 4.85, being more than half of our population study overweight (BMI > 25). Inpatients percentage distribution was the following: Cardiology 7.5%, Cardiovascular Surgery 7.6%, General and Digestive Surgery 17%, Maxillofacial Surgery 1.9%, Thoracic Surgery 5.7%, Gastroenterology 18.9%, Internal Medicine 15.1%, Nephrology 3.8%, Neumology 5.7%, Neurology 1.9%, Otorinolaryngology 3.8%, Reumatology 1.9%, Orthopedics 5.7% and Urology 3.8%.

The prevalence of moderate-severe undernutrition varied from 24.6% in the FNA to 43% in SGA as shown in table III.

No correlation between BMI and undernutrition degree evaluated by any of the three methods in our study population was found (table IV).

Table III <i>Degrees of undernutrition as evaluated by CONUT, SGA and FNA</i>			
Undernutrition degree	Number of cases (Percentage)		
	CONUT	SGA	FNA
Normal	9 (17)	30 (56.6)	26 (49.1)
Light undernutrition	28 (52.8)	–	14 (26.4)
Moderate undernutrition	13 (24.5)	19 (35.5)	10 (18.9)
Severe undernutrition	3 (5.7)	4 (7.5)	3 (5.7)

Table IV <i>Relationship between BMI and undernutrition degree as evaluated by CONUT, SGA and FNA</i>			
	Mean BMI (kg/m ²) $\pm$ S.D		
	CONUT	SGA	FNA
Normal	29.9 $\pm$ 5.0	26.3 $\pm$ 4.6	26.0 $\pm$ 4.9
Light	25.8 $\pm$ 4.7	–	26.3 $\pm$ 4.0
Moderate	23.8 $\pm$ 7.5	24.9 $\pm$ 4.5	23.1 $\pm$ 4.7
Severe	27.9 $\pm$ 7.8	24.3 $\pm$ 8.2	27.7 $\pm$ 8.2
p value	0.381	0.515	0.313

Subjective Global Assessment differentiates three levels of nutritional status and Full Nutritional Assessment four. We collapsed the normal and light undernutrition in FNA in order to compare the results of the relationship between the three parameters and the degrees of malnutrition assessed by SGA and FNA, founding a linear trend so the higher the undernutrition is, the lower the albumin/cholesterol levels and the lymphocyte count are. This trend reached statistically significance in the three parameters for FNA and in albumin levels for SGA. Cholesterol levels and lymphocyte count were close to significance for SGA (p = 0.131 and p = 0.120 respectively) (figs. 2, 3 and 4).

Tables V and VI show the results of the raw relationship between CONUT and SGA and between CONUT and FNA, as well as their corresponding hypothesis tests, finding a high significance in both cases. We also show the analysis after the collapse of tables in two undernutrition degrees (normal-slightly undernourished and moderate-severe undernourished) with their corresponding hypothesis test and agreement degree measures, obtaining statistically significant results (p = 0.034 and kappa index = 0.488 for SGA, p = 0.003 and kappa index = 0.669 for FNA (tables V bis and VI bis).

Taking FNA as the gold standard for assessing nutritional status, the sensitivity of the screening tool was 92.30% and the specificity was 85%.

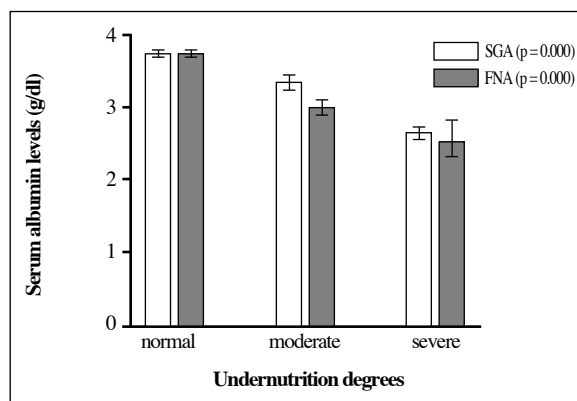


Fig. 2.—Serum albumin and undernutrition degrees assessed by SGA and FNA.

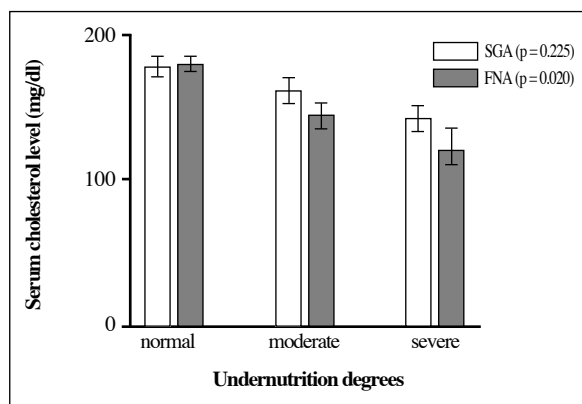


Fig. 3.—Serum cholesterol and undernutrition degrees assessed by SGA and FNA.

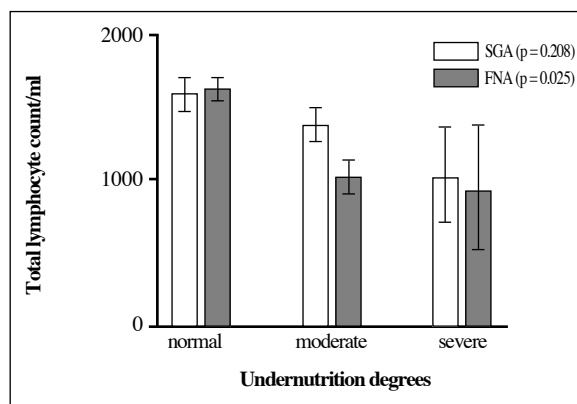


Fig. 4.—Total lymphocyte count and undernutrition degrees assessed by SGA and FNA.

Discussion

In this preliminary study, the screening tool for detecting patients malnourished (CONUT) appears to be useful in a group of patients whose parameters are not significantly affected by the severity of the illness or by very aggressive therapeutic procedures³⁷.

The prevalence of moderate or severe malnutrition found by SGA is higher than those found by FNA and CONUT because the former only differentiates three categories instead of four, so some patients classified as moderate undernourished by SGA are considered normal or slightly malnourished by the other two methods.

No relationship was found between Body Mass Index (BMI) and undernutrition in our study population, assessed by any of the three methods used. BMI could be a good indicator of medium/long term undernutrition in general population, but it does not seem to be so indicative in a hospital environment (see table IV) where acute undernutrition may not be reflected by weight loss and a decrease in BMI.

We have found a significant statistical association between the evaluation of undernutrition with CONUT and the results obtained from SGA and FNA (tables V and VI), and this association does not disappear

after collapsing the tables (tables V bis and VI bis). This would support the tool utility for differentiating patients that would require immediate nutritional assistance (moderate to severe malnutrition) from those that would be included in prevention programs (normal to slightly malnourished patients).

Agreement levels between CONUT and SGA and FNA ($k = 0.488$, $k = 0.669$, respectively) are very acceptable in routine clinical examination⁴⁰, being higher with FNA as this method includes not only retrospective nutritional data (as SGA does) but also objective parameters (anthropometry and blood tests), more in accordance with CONUT, based only on objective data.

The high sensitivity (92,30%) and specificity (85%) of the tool, compared to the Full Nutritional Assessment, as our “gold standard”, confirm CONUT as a valid screening method for early detection of hospital malnutrition.

The first step of CONUT as a nutritional status screening seems to have many advantages when compared to SGA or Full Nutritional Assessment. It is easy to use and simple to understand, it includes both the nutritional status and the disease and/or therapeutic procedures during the inpatient stay. As it is quicker and less costly, CONUT allows the Nutritional

Table V
Relationship between undernutrition degrees evaluated by SGA and CONUT

CONUT	Number of patients			
	SGA			TOTAL
	Normal	Moderate	Severe	
Normal	14	4	0	18
Light	12	5	0	17
Moderate	4	8	3	15
Severe	0	2	1	3
TOTAL	30	19	4	53

$\chi^2 = 17.656$, **p value = 0.007**.

Table V bis
Relationship between undernutrition degrees evaluated by SGA and CONUT after collapsing the tables

CONUT	Number of patients		
	SGA		TOTAL
	Normal	Moderate-Severe	
Normal-Light	26	9	35
Moderate-Severe	4	14	18
TOTAL	30	23	53

$\chi^2 = 13.57$, **p value = 0.034**. Kappa index: 0.488 (IC 95% 0.252 - 0.723).

Table VI
Relationship between undernutrition degrees evaluated by FNA and CONUT

Number of patients					
CONUT	SGA				TOTAL
	Normal	Light	Moderate	Severe	
Normal	15	3	0	0	18
Light	10	6	1	0	17
Moderate	1	5	8	1	15
Severe	0	0	1	2	3
TOTAL	26	14	10	3	53

$X^2 = 50.25$, **p value < 0.001**.

Table VI bis
Relationship between undernutrition degrees evaluated by FNA and CONUT after collapsing the tables

Number of patients			
CONUT	SGA		
	Normal	Moderate-Severe	TOTAL
Normal-Light	34	1	35
Moderate-Severe	6	12	18
TOTAL	40	13	53

$X^2 = 24.65$, **p value = 0.003**. Kappa Index: 0.669 (IC 95% 0.448 - 0.889). Sensitivity: 92.30 (IC 95% 62.08 - 99.59). Specificity: 85.00 (IC 95% 69.47 - 93.75).

Unit to follow up on all the inpatients daily or weekly, and also follow their evolution at Primary Health Care visits. These advantages fulfil the 2003 Resolution of the European Council on Food and Nutritional Care in Hospitals²⁰.

The present study includes just a small number of patients, with no severe diseases or therapeutic procedures. We are now embarking on a larger study with all kind of patients (excluding infants), diseases and treatments in order to assess the viability of our tool in screening for nutritional status and risk (second step of the tool).

Obviously, the biochemical parameters CONUT uses are affected by the disease or the procedure itself. The European Council states in its first paragraph that "Nutritional risk should take into account nutritional status and the severity of the disease", as it is impossible to separate both situations. The tool we describe here does not aim to differentiate one from the other. CONUT screens for patients already malnourished and for patients at risk of malnutrition (itself or related to the disease and/or treatment). We have found a linear trend between levels of serum albumin, cholesterol and lymphocyte count and the degree of malnutri-

tion obtained by SGA and FNA, and these degrees of undernutrition perfectly correlate with those of CONUT. It confirms that biochemical parameters used in CONUT are not only indices of disease severity but also of nutrition markers.

Larger studies will help us to validate the screening tool in all patients and situations. If so, CONUT could be a good method to be used in hospitals and Primary Health Care centres.

References

- Kamath SK, Lawler M, Smith AE and cols.: Hospital malnutrition: a 33-hospital screening study. *JAM Diet Assoc* 1986, 86:203-6.
- Cabre E, Montserrat A, Vilar L and cols.: Prevalencia de Malnutrición energético-proteica (M.E.P.) en pacientes gastroenterológicos. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1986, 70:241-6.
- McWhirter JP, Pennington CR: Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994, 308:945-8.
- Corish CA, Kennedy NP: Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *Br J Nutr* 2000, 83:575-91.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI: Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001, 17:573-80.
- Chandra RK, Kumari S: Effects of nutrition on the immune system. *Nutrition* 1994, 10:207-10.
- Marti J, Armadans L, Vaque J and cols.: Malnutrición calorico-proteica y linfocitopenia como predictores de infección hospitalaria en ancianos. *Med Clin (Barc)* 2001, 116:446-50.
- Rolandelli RH, DePaula JA, Guenter P and cols.: Critical illness and sepsis. In: Rombeau JL, Caldwell MD, Eds. *Enteral and tube feeding*, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 288-305.
- Cederhdm J, Jägrén C, Hellström K: Nutritional status and performance capacity in internal medical patients. *Clin Nutr* 1993, 12:8-14.
- Pedersen NW, Pedersen D: Nutrition as a prognostic indicator in amputations. A prospective study of 47 cases. *Acta Orthop Scand* 1992, 63:675-8.
- Casimiro C, García-de-Lorenzo A, Usan L: Prevalence of decubitus ulcer and associated risk factors in an institutionalized Spanish elderly population. *Nutrition* 2002, 18:408-14.
- Anderson CF, Moxness K, Meisster J and cols.: The sensitivity and specificity of nutrition-related variables in relationship to the duration of hospital stay and the rate of complications. *Mayo Clin Proc* 1984, 59:477-83.
- Tucker HN, Miguel SG: Cost containment through nutrition intervention. *Nutr Rev* 1996, 54:111-21.
- Chima CS, Barco K, Dewitt MLA and cols.: Relationship of nutritional status to length of stay hospitals costs and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997, 97:975-8.
- Farré Rovira R, Frasuquets Pons I, Ibor Pica JF: Complicaciones postoperatorias en pacientes malnutridos: impacto económico y valor predictivo de algunos indicadores nutricionales. *Nutr Hosp* 1998, 13:233-9.
- Green CJ: Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospitals and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. *Clin Nutr* 1999, 18(Supl):3-28.
- Roubenoff R, Roubenoff RA, Preto J and cols.: Malnutrition among hospitalized patients. A problem of physician awareness. *Arch Intern Med* 1987, 147:1462-65.
- Ulíbarri JI, Picón MJ, García E and cols.: Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp* 2002, 17:139-46.
- Council of Europe. Committee of Ministers on 12 November 2003 at the 860th meeting of the Ministers' Deputies. Resolu-

- tion. ResAP(2003)3 on food and nutritional care in hospitals. Internet: <https://wcm.coe.int/rsi/CM/index.jsp>
20. Beck AM, Balknas UN, Furst P and cols.: Council of Europe (the Committee of Experts on Nutrition, Food Safety and Consumer Health of the Partial Agreement in the Social and Public Health Field). Food and nutritional care in hospitals: how to prevent undernutrition—report and guidelines from the Council of Europe. *Clin Nutr* 2001, 20:455-60.
21. Buzby G, Mullen J y cols.: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980, 139:160-7.
22. Wolinsky FD, Coe RM, Chavez MN and cols.: Further assessment of the reliability and validity of a Nutritional Risk Index: analysis of a three-wave panel study of elderly adults. *Health Serv Res* 1986, 20:977-90.
23. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ and cols.: The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999, 15:116-22.
24. Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM and cols.: Instant nutritional assessment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979, 3:157-9.
25. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP and cols.: What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987, 11:8-13.
26. Detsky AS, Smalley PS, Chang J: The rational clinical examination. Is this patient malnourished? *JAMA* 1994, 271:54-8.
27. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O and cols.: Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003, 22:321-36.
28. Gibbs J, Cull W, Henderson W and cols.: Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999, 134:36-42.
29. Sullivan DH, Walls RC, Bopp MM: Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within one year of hospital discharge: a follow up study. *J Am Geriatr Soc* 1995, 43:507-12.
30. López-Martínez J, Sánchez-Castilla M, García-de-Lorenzo A: Hypocholesterolemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000, 26:259-60.
31. Reuben DB, Ix JH, Grendale GA and cols.: The predictive value of combined Hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: MacArthur Studies of successful aging. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47:402-6.
32. Shronts EP: Basic concepts of immunology and its application to clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993, 8:177-83.
33. Casey J, Flinn WR, Yao JS and cols.: Correlation of immune and nutritional status with wound complications in patients undergoing vascular operations. *Surgery* 1983, 93:822-7.
34. Tayek JA, Blackburn GL: Goals of nutritional support in acute infections. *Am J Med* 1984, 76:81-90.
35. Busturia P, Clapés J, Culebras J and cols.: Valoración nutricional. In: Protocolos para la prescripción de nutrición parenteral y enteral. Documento 2-A-EP-1998 (Parte I). Grupo de Estandarización y Protocolos del Comité Científico Educativo de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Zaragoza, 1998; 1-13. (URL in: <http://www.senpe.com/pages/1.pdf>).
36. Durnin JV, Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, 32:77-97.
37. Nierenberg AA, Feinstein AR: How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988, 259:1699-702.
38. Freeman DH: Applied Categorical Data Analysis. New York: Marcel Dekker, 1987.
39. Fleiss JL: Statistical methods for rates and proportions, 2nd edn. New York: John Wiley and Sons, 1981:217-34.
40. Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977, 33:159-74.
41. Caparrós T, López J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN* 2001, 25:299-308.

Original

Current use of parenteral nutrition in a pediatric hospital. Comparison to the practise 8 years ago

J. M. Moreno Villares, F. Fernández Carrión*, J. I. Sánchez Díaz*, P. Gomis Muñoz** and M. León Sanz

Nutrition Unit. *Pediatric Intensive Care Unit. **Pharmacy Department. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Spain.

Abstract

Parenteral nutrition (PN) has become a mainstay in the treatment of critically ill children, and in the management of extremely premature newborns. We analyse the changes in the profile of pediatric PN in our institution during the last decade.

Method: The clinical record of all patients under 16 who received PN in 1994 and 2002 were reviewed. Epidemiological data as well as composition of the solutions were recorded. Student t test and Chi-square were used for comparisons as appropriate. p value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results: 194 patients received PN in 1994 (123 neonates and 71 children); 186 in 2002 (112 neonates and 74 children). The percentage of inpatients who received PN was 10.7% in 1994 vs 3.7% in 2002 in neonates; 1% in 1994 vs 1.3% in 2002, in infants and children. Gastrointestinal surgery in infants and children and extreme prematurity in newborns were the most frequent indication. All neonates received tailored PN solutions while it was standardised in almost 60% of children. Internal jugular vein in children and peripherally inserted central venous catheters in neonates were the most usual vascular access. Length of PN was 10 ± 8.7 days in 1994 vs 9.2 ± 8.2 in 2002 in neonates; 15.2 ± 14.8 days in 1994 vs 11.0 ± 14.9 in 2002 in infants and children. 21% of the children presented at least one complication due to PN.

Conclusions: There have been very few changes in the use as well as in the profile of the PN practise during the

USO ACTUAL DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO. COMPARACIÓN CON LA PRÁCTICA HACE 8 AÑOS

Resumen

La nutrición parenteral (NP) constituye un elemento fundamental en el tratamiento de los niños gravemente enfermos, así como en el cuidado de recién nacidos de muy bajo peso. Presentamos los resultados del uso de la NP en un hospital pediátrico terciario y su variación respecto a la práctica ocho años antes.

Métodos: Revisamos las historias clínicas de todos los pacientes menores de 16 años que recibieron NP en el año 2002 y en el año 1994. Se recogieron datos epidemiológicos de cada paciente, así como la composición de las soluciones empleadas. Se utilizó la t de Student y el test de la Chi-cuadrado para las comparaciones oportunas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados: 186 pacientes recibieron NP en 2002 (112 neonatos y 74 niños) frente a 194 pacientes en 1994 (123 neonatos y 71 niños). El porcentaje de pacientes ingresados que recibieron NP fue del 3,7% de los neonatos en 2002 vs 10,7% en 1994; para los niños y adolescentes, 1,3% en 2002 vs 1,0% en 1994. Las intervenciones quirúrgicas sobre el aparato digestivo fueron la indicación más frecuente en niños, mientras que en recién nacidos lo fue la gran prematuridad. Todos los neonatos recibieron NP individualizadas mientras que la NP en niños fue estandarizada en casi el 60% de los casos. La vena yugular interna en los niños y los catéteres venosos centrales insertados por vía periférica en neonatos fueron los accesos venosos más empleados. La duración de la NP disminuyó ligeramente en 2002 frente a 1994 en los dos grupos de edad ($9,2 \pm 8,2$ vs $10,0 \pm 8,7$ en neonatos y $11,0 \pm 14,9$ vs $15,2 \pm 14,8$ días en el resto de edades). Se presentaron complicaciones asociadas a la NP en el 21% de los niños fuera del periodo neonatal.

Conclusiones: La cirugía del aparato digestivo y la prematuridad son las indicaciones más frecuentes para el uso de NP en nuestra población. Hemos observado po-

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares
Nutrition Unit
Hospital Universitario 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, km 5,400
28041 Madrid
E-mail: jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 20-IV-2004.
Aceptado: 21-V-2004.

last decade. Gastrointestinal surgery and prematurity were the most frequent indications.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:46-51)

Key words: Parenteral nutrition, children, neonates, nutrition support, liver dysfunction, catheter.

The development of the technique of parenteral nutrition (PN) was closely related to its use in children, to the point that the initial report was referred to an infant¹. Since then, PN has become a mainstay in the treatment of critically ill or surgical pediatric patients, as well as in the management of extremely premature newborns².

Since the early 1990s a large number of published articles emphasized the potential danger of PN and advocated the use of enteral nutrition (EN)^{3,4}. Based on these references it would seem that the use of PN would be decreasing and, obviously, increasing EN use. In patients with a functioning gastrointestinal system, nutritional support should preferably be based on enteral feeds, either alone or in combination with PN. Furthermore, despite recent advances in PN solutions and technique, there is still significant morbidity associated with PN therapy in childhood.

Within this scenario, our rationale was to analyse the changes in the profile of pediatric PN in a tertiary level hospital (200 pediatric/neonatal beds) during the last decade. Although we understand that the period between the two analysed years is not so long, we consider the results may help to better understand the prescription and use of PN in order to establish a plan to improve the quality of inpatient pediatric nutritional support. Our conclusions may not be representative of the general practise of PN in Spain, mainly if we realized, as reported, the great variability in prescription and elaboration of PN in different Spanish hospitals⁵.

Methods

The clinical records of all patients under 16 who received PN in the hospital in 1994 and 2002 were re-

Table I
Use of parenteral nutrition in 1994 and 2002

	1994	2002	
Total number of patients	194	196	ns
Newborns	123	112	ns
Infants and children	71	74	ns
- < 2 years	27	34	ns
- 2-7 years	20	15	ns
- > 7 years	24	25	ns
Total number of PN bags	1922	1856	ns
- newborns	836	1036	.001
- infants and children	1086	820	.001

ns: not statistically significant

ca variación en la práctica clínica sobre su uso en los dos años estudiados.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:46-51)

Palabras clave: Nutrición parenteral, niños, neonatos, soporte nutricional, catéter, complicaciones.

Table II
Incidence of Parenteral Nutrition related to hospital admissions

	1994	2002	
Percentage of neonate admissions	10.7%	3.7%	ns
Percentage of infant and children admissions	1.0%	1.3%	ns

ns: not statistically significant

viewed. Hospital 12 de Octubre is a tertiary level hospital with 200 pediatric beds, including 14 Pediatric Intensive Care Unit beds and 50 Neonatal Care Unit beds. The Nutrition Support team was established in 1992 and directly supervises all the non-neonatal PN orders. Table I shows the number of patients who received PN as well as the number of bags elaborated.

Definitions

A patient was considered newborn if, at the time of the beginning of PN, his/her age was under 28 days.

There are three possibilities of prescription in our institution: tailored solutions, standardized solutions, and partially standardized (tailored energy and protein needs plus standard electrolytes, vitamins and minerals)⁶.

The definitions of catheter related infection closely follow those of the Centres for Disease Control Guidelines⁷.

We consider PN-related liver disease when conjugated bilirubin was > 2.0 g/dL and/or GGT, GOT (AST) or GPT (ALT) were higher x2 normal values in our laboratory in two consecutive samples in the absence of previous liver disease.

Epidemiological data as well as the composition of the solutions were recorded. Student t test and Chi-square were used for comparisons as appropriate. P value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The frequency of use did not change during the period of study, neither in the total number nor if related to the percentage of hospital admissions (table II). The apparent decrease in relative use in neonates is explained by an administrative change: while in 1994 only the admissions in the Neonatal Intensive Care Unit

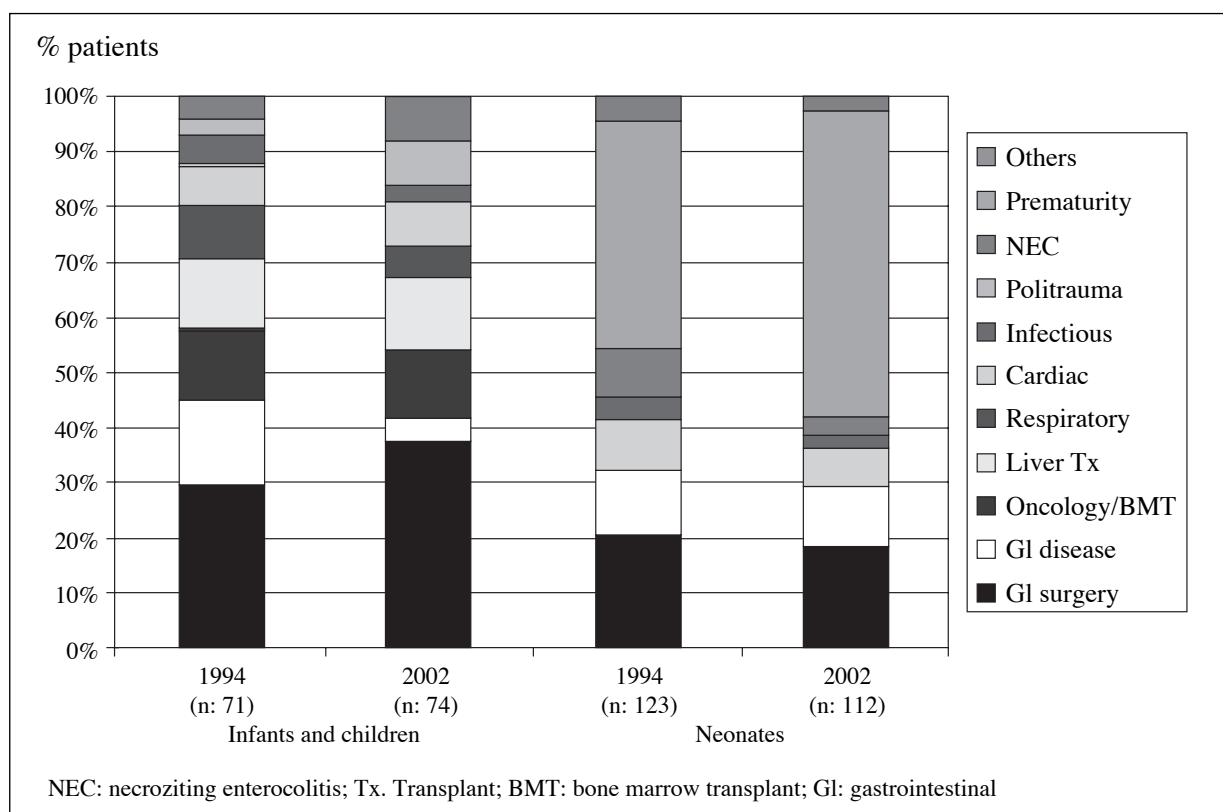


Fig. 1.—Clinical conditions that required parenteral nutrition in neonates and children.

(NICU) were registered, in 2002 all neonates admitted to the Neonatal Unit were taken into account. Most of the patients, both neonates and children, were located in the NICU and the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) when the PN was first started.

In 2002 the number of pediatric patients who received PN because of a non-surgical gastrointestinal disease (e.g. Crohn's disease) decreased. In neonates prematurity as the main indication of PN increased from 1994 to 2002 (fig. 1). Mean length decreased in 2002, although with no significant difference (children: 11 days, SD 14.9 in 2002 vs 15.2 (SD 14.8) in 1994; neonates, 9.2 (SD 8.2) in 2002 vs 10 (SD 8.7) days in 1994).

Neonatal PN was always tailored as per protocol in our institution, whilst near 2/3 of PN are partially or totally standardized in children. Although we could only record the data from 2002, it took 1.5 days (SD: 0.96) in children to achieve the estimated requirements against 3.75 (SD: 2.39) in neonates. The composition of the PN in the first day is shown in table III.

The type of intravenous access has changed over the years. In infants and children the subclavian vein was no longer used, while the femoral vein has become the 2nd venous access after the internal jugular vein. The jugular vein is the preferable access used by the anesthesiologists in the operating room; the femoral vein by the intensive care unit pediatricians. In neonates, peripheral venous cannulae have been increasingly used (fig. 2).

The main reason to stop PN was the change to the oral/enteral route in both neonates (91% in 1994) and children (79% in 1994; 86,8% in 2002, $p < 0.05$).

Because of the retrospective method of the study we could only analyze the complications in the group of infants and children. There is a trend to a lower frequency of complications with no statistical difference (table IV).

Discussion

Parenteral nutrition has a critical role in the treatment of neonates and children with intestinal failure

Table III
Composition of the solution the first day of infusion.
Year 2002 (average and SD)

	Neonates	Infants and children
Energy (kcal/kg/day)	53.0 ± 18.6	69.7 ± 21.0
Volume (ml/kg/day)	96.7 ± 25.1	79.9 ± 30.8
Carbohydrates (gr/kg/day)	9.2 ± 2.7	9.8 ± 3.5
Proteins (gr/kg/day)	1.8 ± 0.5	2.1 ± 0.4
Lipids (gr/kg/day)	0.8 ± 0.7	2.2 ± 0.7

Table IV
Complications due to the parenteral nutrition use in children

	1994	2002
Liver dysfunction	8	5
Catheter related infection	4	3*
Metabolic disturbances	3	3
Total	15 (21.1%)	11 (14.8%)

* Another 8 patients presented fever with unknown origin; blood cultures were negative

as well as extreme prematurity, critical illness, acute pancreatitis or malignancies⁸. Despite recent advances, there is still significant morbidity associated with PN in childhood; therefore patients receiving this therapy need to be closely monitored for evidence of metabolic disturbance, sepsis, catheter-related complications and micronutrient deficiencies or excesses⁹. The implication of Nutrition Support Teams in the care of PN patients has improved clinical and economical outcomes by decreasing the incidence of complications, optimal selection of the feeding route, and by reducing wastage of PN solutions and resources¹⁰. Nevertheless periodic studies on the quality of PN need

to be done in each institution in order to analyse causes and factors related to detect defects and look for solutions^{11,12}.

In this study we analysed the changes in PN support for pediatric patients in our department. The results showed that the number of patients, underlying diseases, and indications did not significantly change over the period of study. The percentage of neonates increased because of the increase in the number of extreme premature babies partly due to the development of assisted reproductive technology¹³.

PN composition is thought to cover all the requirements of energy and nutrients. Over the years we have estimated the Basal Metabolic Rate of the majority of pediatric patients according to the Schofield equations¹⁴ multiplying by a factor of 1.2-1.5¹⁵⁻¹⁷. The maintenance requirements for water are determined by the caloric expenditure. By means of the classic Holliday-Segar formula it is possible to determine the water requirements from weight alone¹⁸.

Maintenance requirements of sodium, chloride, and potassium are 3.0, 2.0, and 2.0 mEq/100 kcal/day, respectively. This allows us to elaborate a PN solution with standardized electrolytes adjusted to volume. Standardization of PN simplifies elaboration and decreases the risk of mistakes during the process; on the contrary, customized PN allows flexibility and individualized solutions¹⁹. We have chosen a system that

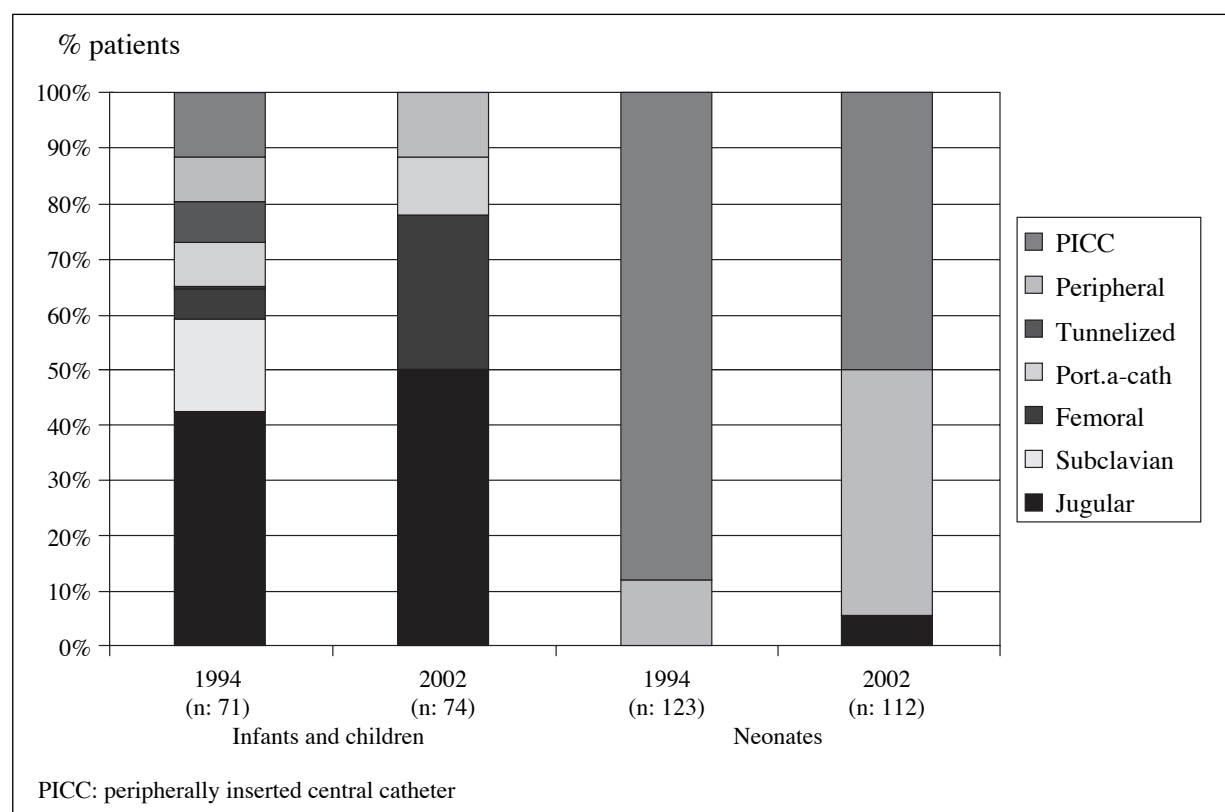


Fig. 2.—Venous access.

makes possible to have both standard and tailored solutions⁷. Almost 2/3 of our non-neonatal patients use totally or partially standardized solutions.

The timing of PN progression is also under discussion. In 2002 it took 1.5 days in infants and children and 3.75 days in neonates to achieve the total estimated requirements. As a result of the aggressive enteral support in neonates, the length of PN has shortened²⁰.

Despite the development and commercial availability of new solutions, the nutritional components have remained almost identical during the period of study. Glucose constitutes the main energy source, but avoiding to exceed the maximum rate of glucose oxidation²¹. We use intravenous fat emulsions daily not only for the prevention of essential fatty acid deficiency but also as an energy source. In 1994, we used traditional soy bean-based solutions (Intralipid 20%®, Fresenius Kabi) in neonates and MCT/LCT emulsions in infants and children (Lipofundin®, Braun) but recently we have switched to an olive oil-based lipid emulsion (ClinOleic®, Baxter Healthcare corporation). No problems in the tolerance to intravenous fat emulsions or in the rate of complications have been observed with the change of type of lipid emulsion. Carnitine is not routinely added to our PN mixture.

Our policy is to use 3-in-1 admixture of nutrient solution whenever possible. Nevertheless, in neonates the use of "all-in-one" admixture has been exceptional because the risk of destabilization. Several reports have described the incompatibility of all-in-one PN admixtures and heparine^{22,23} and in consequence our guidelines do not include heparine in the mixtures. If the risk of catheter thrombosis outweigh the advantages of the "3-in-1" admixture, e.g. very low infusion rates, where the use of heparine may be advisable, we choose not to use "3-in-1" mixtures.

Amino acid requirements vary from $\geq 2.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for preterm infants to $0.75 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for adolescents²⁴. It has been stated in the literature that amino acid intakes should be gradually increased over the first few days of PN administration. We consider, in agreement with Shulman and Phillips¹⁷, that there is no good scientific support for this view. Our practice is to start with the total requirements in the first day of PN and we have not observed any negative metabolic consequences. Our practice in neonates has moved from the more conservative approach to early amino acid introduction^{25,26}. The pediatric amino acid solutions used in our institution contain essential amino acids, including branched chain amino acids, adapted to the special needs of the neonate (Trophamine®, McGraw Hill in 1994; Primene®, Baxter Healthcare corporation in 2002). These solutions are employed in patients up to 10 years old.

Vitamin and mineral supplementation follows the guideline of the American Society for Clinical Nutrition²⁷, with some modifications for the prematures. Adult parenteral vitamin and mineral solutions are used for children older than 10 years. We slightly mo-

dify the supplementation in case of liver or renal disease, although there are no individual preparations for intravenous minerals in Spain except for zinc and iron.

Regarding the intravenous access, the most significant change along the period of study has been the decreased use of the subclavian vein in infants and children. Its room has been occupied by the femoral vein. Internal jugular vein continues being the most current access. In our series the use of tunnelized devices for the infusion has almost disappeared. The explanation is that for bone marrow infusion in bone marrow transplant patients a tunnelized venous access was required in 1994, while in 2002 is a percutaneous one. Home parenteral nutrition patients are not considered in this review. Because of the use of an early aggressive enteral support in premature infants, peripheral venous cannulae have had a steadily increasing role as intravenous access for PN in neonates although peripheral percutaneous intravenous central catheters are still the most common access.

Similarly to other reports¹², the indications for PN have not changed over time. Prematurity is the first indication in neonates. In older children postoperative care secondary to gastrointestinal diseases or congenital malformations was the most common indication.

We could only record the frequency of complications in the non-neonatal group. Liver disfunction was the most common complication, although mild and transient. It was not necessary to stop PN because of this reason in any case. The existence of a Nutrition Support Team and the practices to avoid complications of central venous catheterization²⁸ may explain the low frequency of infectious complications.

PN is still a life-saving therapy as it has been for over 40 years. Despite the increasing use of EN, the frequency of use and indications has not shown significant differences over time in our experience. Adopting a more pro-enteral nutrition approach will enable children to be fed optimally with fewer complications.

References

1. Wilmore DW, Dudrick SJ: Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively via a vein. *JAMA* 1968, 20:860-864.
2. Schewnk WF: Specialized nutrition support: the pediatric perspective. *J Parent Ent Nutr* 2003, 27:160-167.
3. AGA Technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001, 121:970-1001.
4. Collier S, Lo C: Advances in parenteral nutrition. *Curr Opin Pediatr* 1996, 8:476-482.
5. Moreno Villares JM, Fernández-Shaw Toda C, Muñoz García MJ, Gomis Muñoz P: Encuesta sobre la variabilidad en la elaboración de la nutrición parenteral en pediatría. *Nutr Hosp* 2002, 17:251-255.
6. Moreno Villares JM, Fernández-Shaw C, Gomis Muñoz P, Valero Zanuy MA, León Sanz M: Nutrición parenteral en pediatría: ¿soluciones normalizadas mejor que individualizadas? *An Esp Pediatr* 2002, 57:29-33.
7. Hodge D, Puntis JW: Diagnosis, prevention and management of catheter related bloodstream infection during long-term pa-

- renteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002, 87:F21-F24.
8. Heine RG, Bines JE: New approaches to parenteral nutrition in infants and children. *J. Paediatr Child Health* 2002, 38:433-437.
 9. Meadows N: Monitoring and complications of parenteral nutrition. *Nutrition* 1998, 14:806-808.
 10. Newton R, Timmis L, Bowling TE: Changes in parenteral nutrition supply when the nutrition support team controls prescribing. *Nutrition* 2001, 17:347-348.
 11. Gómez-Ramos MJ, Saturno Hernández PJ: Utilización de la nutrición parenteral total en un hospital general: criterios de calidad y factores asociados a su cumplimiento. *Med Clin (Barc)* 2002, 119:686-689.
 12. Suita S, Yamanouchi T, Masumoto K, Ogita K, Nakamura M, Taguchi S: Changing profile of parenteral nutrition in pediatric surgery: a 30-year experience at one institution. *Surgery* 2002, 131:S275-S282.
 13. Kovalewsky G, Coutifaris C: Low and very low birth weight after use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002, 347:1451.
 14. Schofield W: Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985, 39C S1:5-41.
 15. Sentongo TA, Tershakovec AM, Mascarenhas MR, Watson MH, Stallings VA: Resting energy expenditure and prediction equations in young children with failure to thrive. *J Pediatr* 2000, 136:345-350.
 16. Chwals WJ, Lally KP, Woolley MM, Mahour GH: Measured energy expenditure in critically ill infants and young children. *J Surg Res* 1988, 44:467-472.
 17. Shulman RJ, Phillips S: Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003, 36:587-607.
 18. Holliday MA, Segar WE: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957, 19:823-832.
 19. Stettler N, Sentongo TA, Carroll M, Schears GJ, Mascarenhas MR: Impact of customized parenteral nutrition in a pediatric hospital. *NCP* 2001, 16:345-348.
 20. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA: Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997, 77:F4-11.
 21. Jones MO, Pierro A, Hammond P, Nunn A, Lloyd DA: Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1993, 1121-1125.
 22. Johnson OL, Washington C, Davis SS, Bentley PK, Lowe KC: The destabilization of parenteral feeding emulsions by heparin. *Int J Pharm* 1989, 53:237-240.
 23. Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC: Pharmacologic levels of heparin do not destabilize neonatal parenteral nutrition. *J Parent Ent Nutr* 1998, 22:311-314.
 24. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations. *J Parent Ent Nutr* 1998, 22:49-66.
 25. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WJ: Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003, 53:24-32.
 26. Porcelli PJ, Sisk PM: Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 34:174-179.
 27. Greene HL, Hambridge KM, Schanler R, Tsang RC: Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the committee on clinical practice issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988, 48:1324-1342.
 28. McGee DC, Gould MK: Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003, 348:1123-1133.

Original

Perfil lipídico de la sordera ligada al envejecimiento

C. Martín Villares, J. San Román Carbajo, J. Domínguez Calvo, M. E. Fernández Pello,
P. Pomar Blanco y M. Tapia Risueño

Servicio de ORL. Hospital de El Bierzo. Ponferrada. León.

Resumen

Objetivo y antecedentes: La sordera ligada al envejecimiento es la causa más frecuente de sordera a partir de los 65 años, pero su patogenia es aún mal conocida. El objetivo de este estudio es valorar el impacto de la hiperlipemia en su patogenia.

Ámbito del estudio: Población mayor de 65 años del área de Salud de El Bierzo.

Pacientes: Incluimos en el estudio 180 pacientes con hipoacusia neurosensorial bilateral, sin antecedentes de patología renal, neurológica, tiroidea o de oído medio.

Intervenciones: Se realizó audiometría tonal y estudio de lípidos plasmáticos (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos). Se utilizan métodos estadísticos.

Resultados: Los más destacados fueron: 1) el 71% de los pacientes presentaban niveles altos de lípidos en sangre, sobre todo las mujeres entre 65-69 años (media 256 mg/dl); 2) los hombres entre 65-69 años presentaban un alto índice aterogénico (media 5,27); 3) los pacientes con hiperlipemia presentaban peor audición ($p < .05$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los lípidos están implicados en el envejecimiento de la vía auditiva por un mecanismo aterogénico.

(Nutr Hosp 2005, 20:52-57)

Palabras clave: *Presbiacusia, hipercolesterolemia, aterosclerosis.*

Introducción

Se estima que el 23% de la población entre 65-75 años presenta hipoacusia ligada a la edad, y que a los 75 años, el 40% de los ancianos presenta algún grado de sordera¹. El concepto actual del envejeci-

LIPID PROFILE AND HEARING-LOSS AGED-RELATED

Abstract

Objectives/hypothesis: Presbycusis is the most prevalent cause of hearing-loss in the older, but pathogenesis is not well-known. The premise of this study is that hyperlipemia increase risk of age-related hearing-loss.

Patients and methods: 180 patient more than 65 years-old were studied. All patients had bilateral hearing-loss and no renal, neurological, thyroid or middle-ear pathology. We explored serum levels of cholesterol, HDL, LDL and triglycerides. We performed tonal audimetry in all patients.

Results: The 71% of patients has hypercholesteremia and the highest serum levels were detected in 65-69 years-old men (mean media 5,27). Patients with hypercholesteremia had worse hearing-loss than patients with normal lipid serum levels ($p < .05$).

Conclusions: Our study suggest that hypercholesteremia are associated to age-related hearing-loss, possibly by an atherosclerosis mechanism.

(Nutr Hosp 2005, 20:52-57)

Key words: *Age-related hearing-loss, presbycusis, hypercholesteremia, atherosclerosis.*

miento de la vía auditiva humana es que en ningún caso debe considerarse *fisiológico*, como ocurre, por ejemplo, con la presbicia, sino que los factores de riesgo médicos como la hipertensión, la diabetes, la hiperlipemia, etc., posiblemente tienen un papel similar al que protagonizan en otros órganos². En esta línea, y ya que la sordera ligada a la edad no tiene tratamiento actualmente, la investigación en este campo busca formas de modular los efectos de la edad para intentar retrasar la aparición de hipoacusia^{1,3,4}.

La hipótesis vascular de la sordera ligada al envejecimiento surge de los trabajos de Johnsson y Hawkins en los años setenta⁵, por pérdida de los pequeños

Correspondencia: C. Martín Villares
Servicio de ORL
Hospital del Bierzo
24400 Ponferrada
E-mail: cmvillares@hotmail.com

Recibido: 11-III-2004.
Aceptado: 26-IV-2004.

vasos que llegan a la estría vascular de la cóclea, produciendo isquemia crónica en un órgano de vascularización terminal como el corazón y la retina. La hiperlipemia se ha asociado al envejecimiento del oído humano desde los trabajos clásicos de Rosen de los años sesenta⁶, y se propone como factor patogénico de la sordera neurosensorial⁷. En los años noventa se demuestra experimentalmente que el colesterol es capaz de lesionar el endotelio de los vasos cocleares⁸. Actualmente contamos con modelos experimentales de daño coclear por hipercolesterolemia que han demostrado que la dieta rica en colesterol produce cambios morfológicos en la cóclea, fundamentalmente edema difuso de la estría vascular y de las células cilindricas externas y el endotelio de los vasos del oído interno⁸⁻¹⁰.

La población española envejece y su forma de alimentarse está cambiando de forma importante, siendo destacable los datos de que en la última década pasada los lípidos aporta aproximadamente un 32% de la energía diaria a un 42%¹¹, y que nuestros universitarios toman cada vez más grasa¹². Por ello es de esperar en los próximos años un aumento generalizado de los niveles de lípidos en sangre de la población general, y por tanto de todos los problemas médicos que la hiperlipemia lleva asociados. En los estudios recientes realizados sobre la alimentación de nuestros ancianos dentro del proyecto Euronut-SENECA¹³ se observa en general una reducción del aporte energético diario, que sin embargo se acompaña de un aumento del consumo de grasa en la dieta al aumentar la edad, aunque no llega a ser significativo.

La idea original de la que surge este trabajo está dentro de la teoría vascular del envejecimiento de la vía auditiva humana, basándose nuestra hipótesis de trabajo en que los ancianos con sordera ligada al envejecimiento presentan un alto perfil aterogénico mediado por los niveles elevados de lípidos en sangre.

Material y métodos

Hemos incluido en este trabajo a 180 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico audiológico de presbiacusia, excluyendo a todos aquellos con antecedentes otológicos, neurológicos, tiroideos o renales. Todos los pacientes pertenecían al Área de Salud del Bierzo y fueron recolectados de forma consecutiva durante el año 2002/2003. Se recogieron las siguientes variables de cada enfermo:

- Edad y sexo.
- Colesterol total, Colesterol-HDL, Colesterol-LDL y Triglicéridos.
- Índice aterogénico (colesterol total/HDL).
- Umbrales auditivos a las frecuencias de 125, 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 y 8.000 Hz en dB por audiometría tonal convencional.

Diseño del estudio

Con los resultados de las variables estudiadas se realizó estudio descriptivo sobre el perfil lipídico y aterogénico de los ancianos participantes. Con los resultados de los estudios audiológicos que cuantificaban el grado de sordera de cada anciano realizamos estudio de casos y controles para valorar la posible asociación entre nivel de lípidos en sangre y severidad de la hipoacusia. Así contamos con dos grupos de pacientes:

- Grupo A o casos, que incluía a los enfermos que además de sordera presentaba niveles elevados de lípidos en sangre (Colesterol y/o triglicéridos).
- Grupo B o controles, que incluye a aquellos enfermos con sordera asociada a la edad pero con niveles de lípidos en sangre dentro de la normalidad.

Se realizó análisis estadístico de las variables mediante la prueba de Chi-cuadrado con tablas 2x2. Se buscará en función de los métodos estadísticos establecer una posible relación de asociación/causalidad entre hiperlipemia e hipoacusia neurosensorial en pacientes mayores de 65 años, tomando para la comparación entre el grupo un nivel de significación de $p > 0,05$.

Resultados

a) Generalidades (tabla I):

En función de las características demográficas de la población, observamos una distribución equilibrada por sexos (55% de mujeres y 45% de hombres), estando más del 70% de los pacientes incluidos en el estudio entre los 65 y los 64 años. En la tabla I se presentan los valores promedio de las variables bioquímicas estudiadas. Identificamos niveles altos de colesterol

Tabla I <i>Resultados generales de las variables estudiadas</i>			
<i>Colesterol total</i> <i>n = 180</i>	< 200	52	29%
	200-220	33	18%
	> 220	95	53%
<i>Colesterol-LDL</i> <i>n = 75</i>	< 130	19	25%
	130-160	29	39%
	> 160	27	36%
<i>Colesterol-HDL</i> <i>n = 75</i>	> 35	66	88%
	< 35	9	12%
<i>Índice aterogénico</i> <i>(colesterol/HDL)</i>	< 5	62	83%
	> 5	13	17%
<i>Triglicéridos</i> <i>n = 180</i>	< 160	141	78%
	160-200	9	8%
	> 200	30	17%

Tabla II
Perfil lipídico de los enfermos con pérdida de audición ligada a la edad (media muestral)

	<i>Colesterol</i>	<i>HDL</i>	<i>I.A.</i>	<i>LDL</i>	<i>TG</i>	<i>TG/LDL</i>	<i>Glu</i>
Mujeres	236,75	68,5	3,58	159,4	120,47	2,12	113,43
M 65-69 años	256,07	63,5	3,87	151,75	120,31	2,18	115,04
M > 70 años	226,5	69,53	3,48	157,16	122,91	2,10	112,09
Hombres	216,80	53	4,96	134,75	133	4,05	114,77
H 65-69 años	225,61	36,83	6,27	138,8	152,87	6,73	117,50
H > 70 años	207,97	71,77	2,88	118,37	197,97	1,3	114,51

Abreviaturas: M = mujer; H = hombre; IA = índice aterogénico (colesterol total/HDL); TG = triglicéridos.

en sangre en un 71% de los enfermos (> 200 mg/dl), mientras que los niveles de triglicéridos se encontraban dentro de la normalidad en el 78% de los pacientes.

b) *Colesterol, HDL, LDL e Índice Aterogénico* (tabla II):

Encontramos un 71% con niveles altos de colesterol en sangre, con un 53% de enfermos con más de 220 mg/dl de colesterol total en sangre. Al estratificarlos por sexo y edad, observamos que el grupo con mayor nivel de colesterol medio total en sangre eran las mujeres entre 65 y 69 años, con una media de 256 mg/dl, frente a 225 mg/dl de colesterol total en hombres de la misma edad. Sin embargo, las mujeres entre 65 y 69 años presentaban menor índice aterogénico que los hombres de esa edad (3,87 vs 6,27), lo cual significa que aunque las mujeres presentan mayores tasas de colesterol total, presentan menor riesgo aterogénico

que los hombres. Este dato se confirma con el hecho de que los hombres entre 65-69 años presentan colesterol-HDL más bajo que las mujeres de esta edad (36,83 vs 63.5).

c) *Triglicéridos* (tabla II):

Si bien sólo hemos detectado una incidencia del 17% de nivel de triglicéridos en sangre > 200 mg/dl, al estratificar los pacientes por sexo y edad vemos nuevamente que el nivel de triglicéridos es máximo en hombres entre 65-69 años.

d) *Severidad de la hipoacusia ligada al envejecimiento* (fig. 1):

Los pacientes con niveles de colesterol elevados presentaban sordera más severa que era estadísticamente significativa ($p < ,05$), aunque no pudimos de-

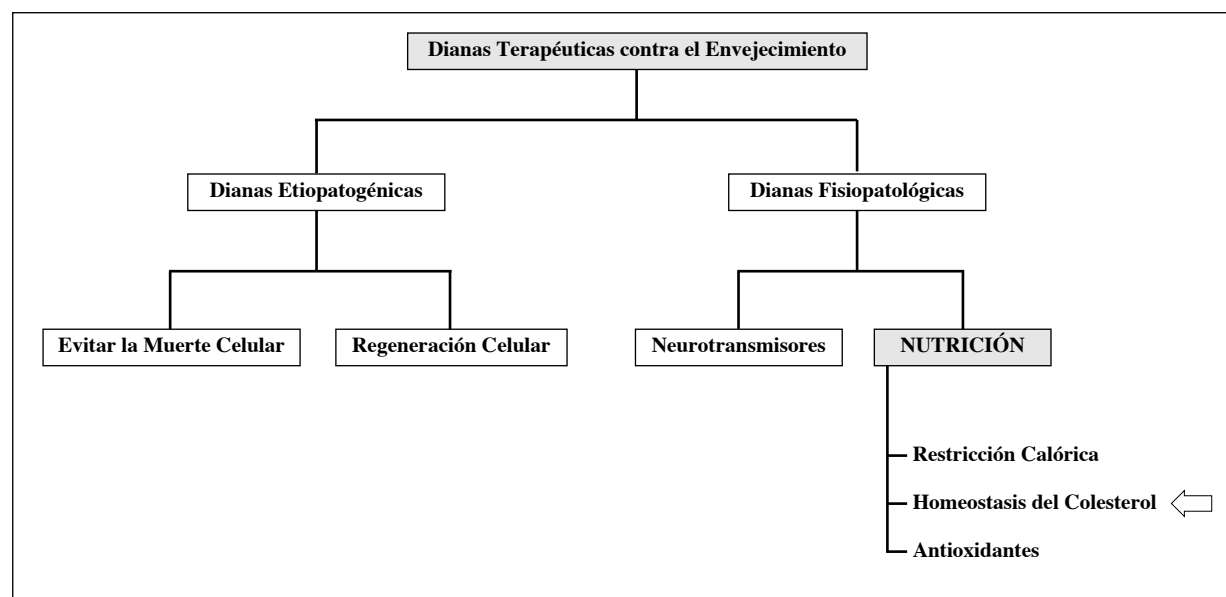


Fig. 1.—La homeostasis del colesterol como diana terapéutica contra el envejecimiento humano.

mostrar correlación entre la severidad de la hipoacusia y las cifras de colesterol o triglicéridos en sangre.

Discusión

Nuestros resultados muestran alta incidencia de *hypercholesterolemia* en población seleccionada mayor de 65 años que presenta hipoacusia neurosensorial ligada al envejecimiento (71%). El dato de alta incidencia de hiperlipemia en los pacientes con hipoacusia crónica ha sido comunicado en varias ocasiones en literatura¹⁴⁻¹⁵, aunque su importancia en la sordera ligada al envejecimiento sigue aún en discusión¹⁶⁻¹⁷. La limitación fundamental de nuestro estudio es que no disponemos en el momento actual de datos sobre los niveles de lí-

pidos en sangre en mayores de 65 años de población no seleccionada en nuestro medio, por lo que hemos de recurrir a otros estudios epidemiológicos. En nuestro país se estima que un 58% de la población general presenta niveles altos de colesterol en sangre, alcanzando una prevalencia de hasta el 64% en el grupo de edad por encima de los 65 años¹⁸. Comparando nuestros resultados con los datos de colesterol total y triglicéridos en sangre estratificados por edad y sexo de un amplio estudio epidemiológico del NIH de Estados Unidos¹⁹, llama mucho la atención que nuestro subgrupo de mujeres entre 65-69 años con hipoacusia tiene niveles significativamente más altos de colesterol que las mujeres norteamericanas de la misma edad no seleccionada (fig. 2), aunque el significado es aún incierto, y no disponemos de datos para saber si este

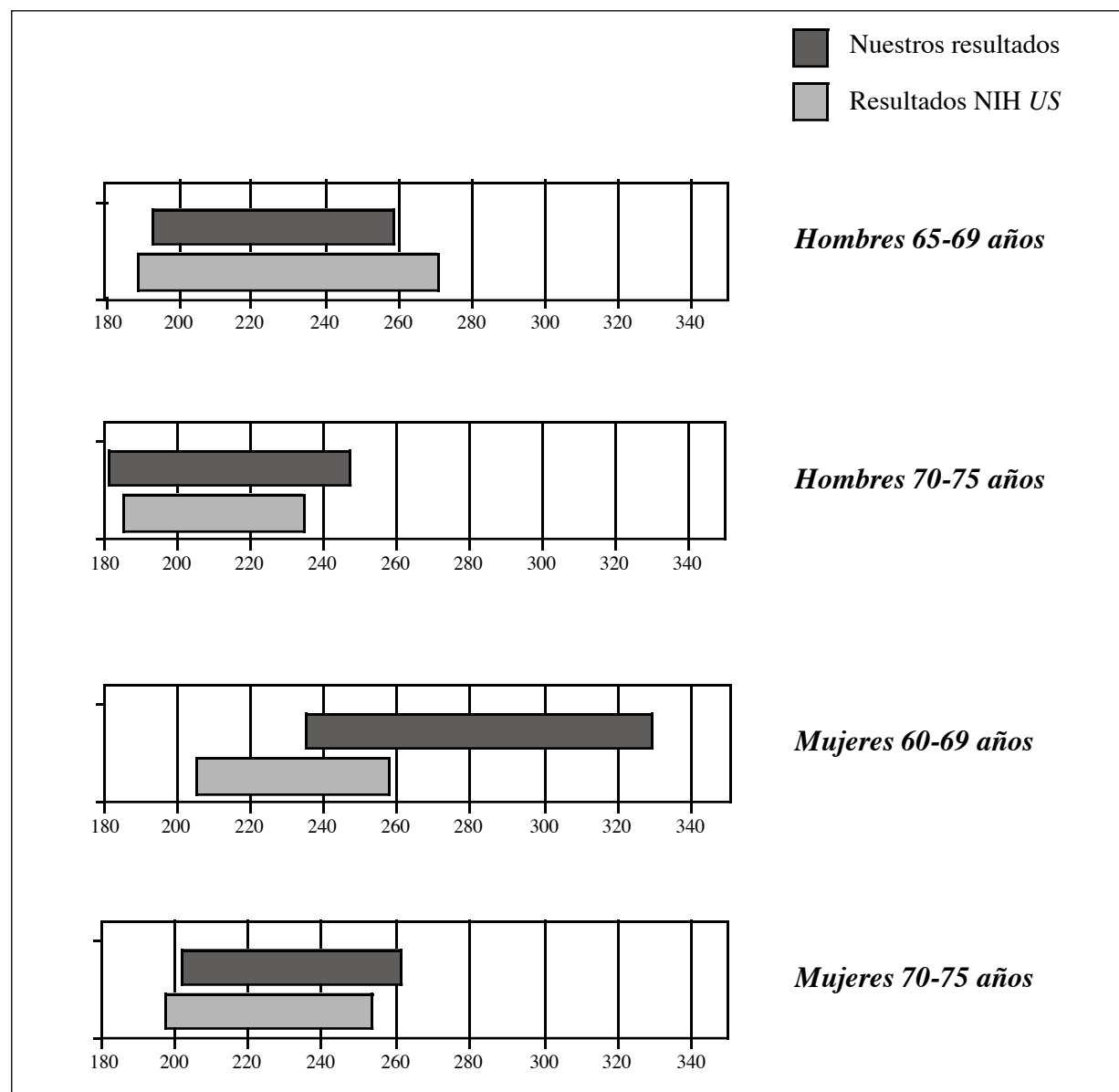


Fig. 2.—Comparación de los niveles de colesterol total y triglicéridos en plasma de nuestro estudio comparado con los datos del estudio Lipid Research Clinics Population Studies (NIH Publication, n.º 80-1527, 1980).

dato se confirmaría con controles de la población de nuestro área.

En este estudio creemos que el dato más interesante encontrado es el alto índice aterogénico encontrado en muchos de estos pacientes. En los años noventa se establece que el índice colesterol total/HDL es el mejor índice predictivo de la presencia, extensión y severidad de las lesiones de cardiopatía isquémica²⁰, también en mayores de 65 años²¹. Un reciente estudio ha asociado el nivel de HDL elevado en ancianos japoneses con la presencia de placas ateromatosas grasas en la carótida de los pacientes mayores²². También se ha encontrado recientemente evidencia clínica de que las concentraciones bajas de HDL se asocian a pérdida de audición¹⁶ con asociación estadística clara entre LDL y sordera en poblaciones mayores de 65 años, mientras que los niveles de colesterol total y de triglicéridos no presentan significación. Un último trabajo ha relacionado el aumento de LDL-colesterol y la aparición aguda de sordera consiguiéndose además revertir parcialmente la hipoacusia al conseguir disminuir este tipo de colesterol²³. El dato de que no es el colesterol total sino el tipo de colesterol aumentado o disminuido quien se asocia a pérdida de audición podría explicar resultados discordantes comunicados en la literatura sobre lípidos y audición^{17,24}, como matizó hace ya más de diez años el problema en la cardiopatía isquémica y el colesterol^{24,25}.

El interés de aportar evidencias que apoyen la hipótesis lipídica de la sordera ligada a la edad es que abre la posibilidad de tratar un tipo de sordera muy limitante cada vez más frecuente. La necesidad de tratar la hiperlipemia en los ancianos ha sido bien establecida recientemente²⁶, y se ha demostrado que los ancianos con hiperlipemias en los que se reducen los niveles de lípidos en sangre bien con dieta o con fármacos, reducen la incidencia de cardiopatía isquémica y ACV. Incluso se está proponiendo que las estatinas puedan tener un papel neuroprotector en el sistema nervioso central²⁷. La sordera ligada al envejecimiento presenta un patrón de lesión histológica neurodegenerativo²⁸ en el que los cambios por ateros-

clerosis podrían jugar un papel patogénico importante al menos en parte de los pacientes. Aunque hasta el momento sólo se han comunicado experiencias del tratamiento de la sordera mediante hipolipemiantes en sordera coclear aguda²³, posiblemente los cuadros de sorderas crónicas progresivas en enfermos con nivel de lípidos elevado sean también candidatas al tratamiento hipolipemiante. En el momento actual contamos con evidencias de que un tratamiento nutricional, la restricción calórica, es capaz por sí mismo de retrasar la hipoacusia debida al envejecimiento de la vía auditiva²⁹, aunque en nuestro conocimiento no existen datos experimentales de que una dieta hipolipemiante o algún fármaco hipolipemiante consiga frenar el desarrollo de la sordera ligada a la edad.

Conclusiones

Hemos detectado una incidencia de hiperlipemia del 71% en los pacientes con hipoacusia progresiva ligada a la edad de un grupo de población mayor de 65 años, llamando la atención los altos niveles de colesterol en mujeres de 65-69 años y el elevado índice aterogénico en varones de entre 65-69 años. Además, hemos observado que los pacientes con hiperlipemia presentaban peor audición que los pacientes con niveles normales de lípidos en sangre. Nuestros resultados sugieren que la hiperlipemia tiene un papel modulador importante en la patogenia de la sordera progresiva ligada a la edad, acelerando la evolución del envejecimiento fisiológico de la cóclea humana. Esta asociación, de confirmarse de forma definitiva, podría abrir las puertas a una estrategia terapéutica nutricional contra el envejecimiento de la vía auditiva humana mediante medidas dietéticas o mediante fármacos hipolipemiantes.

Referencias

1. Seidman MD, Ahmand N, Bai U: Molecular mechanisms of age-related hearing-loss. *Ageing Res Rev* 2002, 1:331-343.
2. Leithauser D: Hearing in old age. Hearing loss is never physiologic. *MMW Fortschr Med* 1999, 17:36-38.
3. Willott JF, Chilsom TH, Lister JJ: Modulation of presbycusis: current status and future directions. *Audiology & Neuro-Otology* 2001, 6:231-249.
4. Chilsom TH, Willott JF, Lister JJ: The aging auditory system: anatomic and pathologic change and implications for rehabilitation. *Int J Audiol* 2003, 42:S3-10.
5. Johnsson LG, Hawkings JE Jr: Vascular changes in the human inner ear associated with aging. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972, 81:364-376.
6. Rosen S: High frequency audiometry in presbycusis. A comparative study of the Mabaan tribe in the Sudan with urban populations. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1970, 70:242.
7. Ullrich D, Auerbach G, Drobik C: A prospective study of hyperlipidemia as a pathogenic factor in sensorineural hearing-loss. *European Arch Oto Laryngol* 1992, 242:273.
8. Kashiwado I, Hattori Y, Quio Y: Functional and morphological changes in the cochlea of cholesterol fed guinea pigs. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1994, 61:321-329.

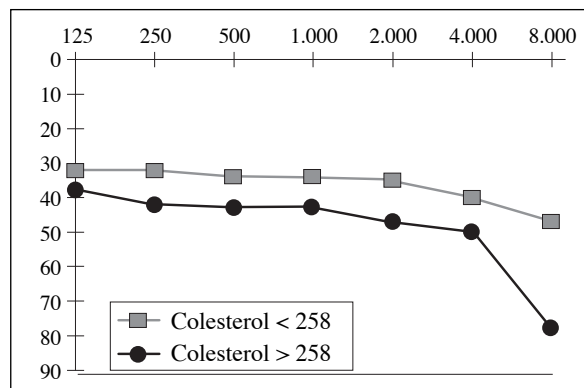


Fig. 3.—Umbral de audición en los mayores de 65 años con niveles normales de colesterol en plasma y en pacientes hiperlipémicos.

9. Gratton MA, Wright CG: Alterations of inner ear morphology in experimental hypercholesterolemia. *Hear Res* 1992, 61:97-105.
10. Satar B, Ozkaptan Y, Surucu HS, Ozturk H: Ultraestructural effects of hypercholesterolemia on the cochlea. *Otol Neurol* 2001, 22:786-9.
11. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, Hernández Vecino R, Calero J: Alimentos y consumo de nutrientes en España en el período 1940-1988. *Med Clin (Barc)* 1996, 106:161-168.
12. González M, Caride B, Novoa T, Montero O, Lamas MA, Taboada M: Consumo de lípidos en la población universitaria de España, evaluación del perfil hepático y del colesterol sérico. *Nutr Hosp* 1999, 14:133-134.
13. Del Pozo S, Cuadrado C, Moreiras O: Cambios relacionados con la edad en la ingesta diaria de los ancianos: el estudio Eurorut-SENECA. *Nutr Hosp* 2003, 18:348-52.
14. Lowry LD, Isaacson SR: Study of 100 patients with bilateral sensorineural hearing loss for lipids abnormalities. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978, 87:404-408.
15. Ben-David Y, Pratt H, Landman L: A comparison of auditory brain stem evoked potentials in hiperlipidemic and normalipemic subjects. *Laryngoscope* 1986, 96:186-189.
16. Suzuki K, Kanelo M, Murai: Influence of serum lipids on auditory function. *Laryngoscope* 2000, 110:1736-1738.
17. Lee FS, Matthews JH, Dubno JR, Adkins WY: Analysis of blood chemistry and hearing levels in a sample of older persons. *Ear Her* 1998, 19:180-190.
18. Plaza Celemín L: Lípidos y prevención de la cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 1986, 39:89-90.
19. Lipid metabolism branch, national heart, lung and blood institute, US department of health and human services. Lipid research clinics population studies data book. NIH publication n.º 80-1527, 1980.
20. Hearn JA, DeMaison SR, Roubin GS, Hammarstrom M, Sgoutas D: Predictive value of lipoprotein(a) and other serum lipoprotein in the angiographic diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 15:1176-1180.
21. Hong Mk, Romm PA, Reace CE: Total cholesterol – HDL ratio is the best predictor of anatomy coronary artery disease among the elderly patients. *JACC* 1991, 17:151-a57.
22. Iwamoto T, Fukuda S, Shimizu S, Takasaki M: Long-term effects of lipoprotein(a) on carotid atherosclerosis in elderly Japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004, 59:62-67.
23. Sukfull M: Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2002, 360:1811-1817.
24. Saito T, Sato K, Saito H: An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia. *Arch Otorhinolaryngol* 1986, 243:242-245.
25. Ray J: Is there a relationship between prebycusis and hyperlipoproteinemia? A literature review. *J Otolaryngol* 1991, 20:336-341.
26. De Wilde S, Cook DG, Carey IM, Hilton SR, Whincup PH: Underuse of statins among older people. *Lancet* 2003, 362:746-747.
27. Cucchiera B, Kasner SE: Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001, 187:81-89.
28. Schucknetch HF, Gacek MR: Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993, 102:1-16.
29. Seidman MD: Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope* 2000, 110:727-738.

Original

Los vinos españoles en el *Liber de arte medendi* (1564) de Cristóbal de Vega (1510-1573)¹

J. P. Hernández González

Unidad de Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

Resumen

Objetivo: El *Liber de arte medendi* (Lyon, 1564) es la obra más relevante del catedrático de Prima de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, el doctor Cristóbal de Vega (1510-1573). Se trata de un tratado —674 páginas *in folio*— de medicina teórica y práctica. Esta exposición doctrinal, erudita y libresca cambia de tono en la segunda de las tres partes, el *liber II*, que versa de las “cosas no naturales” del galenismo, las cuales necesariamente afectan al organismo y que, según se empleen, pueden fortalecer su salud o dañarla: aire, ejercicio físico, alimentos y bebidas, sueño, evacuaciones y pasiones del alma.

Ámbito: Dentro de la sección consagrada a los alimentos y bebidas, hemos estudiado el interesante capítulo de los vinos, donde hace una valoración higiénica del vino.

Material: El capítulo sobre los vinos españoles consignado en el *Liber de arte medendi* y algunas otras referencias a las capacidades terapéuticas de algunos de los vinos reseñados por el autor.

Intervenciones: Hemos hecho un análisis crítico de dicho capítulo, glosando los textos más significativos sobre los diversos vinos españoles que menciona el autor.

Resultados: En este capítulo alaba la categoría y aplicaciones higiénicas de los blancos alcarreños de Yepes, Lillo y Santorcaz, del gallego de Rivadavia, del salmantino de Cantalapiedra y de los andaluces de Jerez, Cazalla y Alanís. Encomia también los tintos suaves procedentes de Santorcaz; aunque el mejor de esta clase, por la adecuación de su temperamento a la naturaleza del hombre, sería el vino de Illana.

Correspondencia: Justo Pedro Hernández González
Unidad de Historia de la Medicina
Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna
Doctor González Coviella, 11
38004 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: justoh79@hotmail.com

Recibido: 26-IV-2004.
Aceptado: 12-VI-2004.

SPANISH WINES IN THE *LIBER DE ARTE MEDENDI* (1564) BY CRISTÓBAL DE VEGA (1510-1573)

Abstract

Objective: The *Liber de arte medendi* (Lyon, 1564) is the most relevant book of Prima Professor of The Faculty of Medicine of Universidad de Alcalá, doctor Cristóbal de Vega (1510-1573). It is a treatise —674 pages *in folio*— of theoretical and practical medicine. This doctrinal exposé, scholar and bookish, changes its tone in the second of the three parts, the *liber II*, that deals with “no natural things” of galenism, which necessarily affect the organism and that, depending on how they are used, they may strengthen or weaken its health: air, physical activity, foods and drinks, sleep, evacuations and passions of the soul.

Scope: Within the section dedicated to foods and drinks, we have studied the interesting chapter about wines, where the author makes a hygienic assessment about wine.

Material: The chapter on spanish wines consigned at the *Liber de arte medendi* and some other references about the therapeutic capabilities of some of the wines described by the author.

Interventions: He we undertaken a critical analysis of that chapter, glossing the most significant texts about spanish wines mentioned by the author.

Results: In this chapter vega praises the class and hygienic applications of white Alcarrian wines from Yepes, Lillo and Santorcaz, of the Galician from Rivadavia, from Cantalapiedra in the Salamanca region, and the Andalusians from Jerez, Cazalla and Alanís. He also extols the smooth reds from Santorcaz; though the best in this category would be, for the adaptation of its temperament to the human nature, the Illana wine.

Discussion: at *Liber de arte medendi*, wines from Cantalapiedra (Ded Castille), Rivadavia (Galicia), Jerez, Ca-

Discusión: Se mencionan en el *Liber de arte medendi* los vinos de Cantalapiedra (Castilla la Vieja); Rivadavia (Galicia); Jerez, Cazalla y Alanís (Andalucía); Santorcaz, Corpa, Yepes, San Martín de Valdeiglesias, Villalbilla, Illana y Lillo (Castilla la Nueva).

(*Nutr Hosp* 2005, 20:58-62)

Palabras clave: Vinos, sueño, alimentos y bebidas.

Introducción

El *Liber de arte medendi* (Lyon, 1564), título que podría traducirse como “Libro del arte de la medicina”, del catedrático de Prima de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá y médico de cámara del príncipe Don Carlos (1545-1568)², primogénito de Felipe II, es su libro más extenso, cuyo contenido se expresa en 674 páginas en folio. Se trata de un macizo texto de medicina teórica y práctica: una bien fundada expresión de doctrina médica sobre los textos de los clásicos griegos, adecuadamente asimilados y expresados por nuestro autor³. Pero esta exposición, tan austera, libresca y erudita, se ve animada en la segunda de sus tres partes: la que trata de las “cosas no naturales” de la tradición medieval, de aquellas “cosas” —Vega las llama “causas”⁴— que necesariamente afectan al organismo humano y que, según se empleen, pueden fortalecer su salud o dañarla: el aire, el ejercicio físico, los alimentos y bebidas, el sueño, la evacuación de las excretas y las pasiones anímicas. Particularmente en dos de estas *secciones* —aire e ingestas— el tono doctoral del texto se anima con una vívida descripción de ambientes y de productos que reflejan aquello que el autor conoció y manejó en su quehacer médico, y dan noticia de lo que había en la España de Felipe II.

Y precisamente es en materia de vinos donde se ve a Cristóbal de Vega más ufano de la abundancia y excelencia de las producciones de su tierra, pues dentro de la sección dedicada a los alimentos y bebidas les dedica el amplio capítulo segundo.

Material y métodos

El *Liber de arte medendi* presenta una estructura netamente tradicional. La primera parte —*liber I*— se consagra a las “cosas naturales” que son los constituyentes del organismo humano (elementos, humores, partes, miembros, temperamentos, acciones, espíritus y funciones). La segunda —*liber II*— hace referencia a las “cosas no naturales”, que ya hemos visto y que fundamentan la higiene; y, la tercera y última parte —*liber III*— versa sobre las “cosas contranaturales”, es decir, la enfermedad, sus causas y sus síntomas.

Siguiendo la tradición médica griega clásica, fue costumbre dividir la terapéutica en dietética, farma-

zalla and Alanís (Andalusia), Santorcaz, Corpa, Yepes, San Martín de Valdeiglesias, Villalbilla, Illana and Lillo (New Castille) are mentioned.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:58-62)

Key words: Wines, sleep, foods, drinks.

cología y cirugía. En relación con la dietética, conviene hacer notar que ésta en modo alguno se restringe o se reduce a todos aquellos temas que afectan a la comida y a la bebida. En efecto, la dieta —*diaita*— de la medicina griega, término que los autores medievales vertieron al latín como *regimen*, no se reducía a la regulación de la cantidad y calidad de la ingesta, tal como entendemos ahora este contexto, porque abarcaba el entero *modus vivendi* del sujeto. Se trata de lo que Heinrich Shipperges ha denominado certeramente *le-bendige Heilkunde*⁵; es decir, el modo de vivir del sujeto desde que se levanta hasta que se acuesta y el modo de dormir desde que se acuesta hasta que se levanta, que incluye también lo que atañe a su desarrollo moral e intelectual.

En este sentido, aunque nos hemos centrado en el análisis crítico del texto original latino del capítulo de la higiene de los vinos consignado en el *liber II* del *Liber de arte medendi* y de las referencias dietéticas a vinos que salpican la tercera parte del *liber III*, donde se describen las enfermedades y sus tratamientos ordenadas sistemáticamente desde la cabeza a los pies, no debe olvidarse esta perspectiva global de la dietética clásica que Vega tuvo bien presente al componer su *Liber de arte medendi*.

Discusión

Antes de entrar a analizar el capítulo *De vinis*, donde Vega hace una valoración higiénica de esta bebida, es decir, estudia la enoprofilaxis, interesa señalar que Vega tiene en mucho la calidad de los caldos españoles. Así, en el comienzo del *liber II*, al hacer una alabanza de España y de sus productos, incluye entre éstos a sus vinos: “España produce grandes cantidades (...) de vino, que suele ser de excelente calidad y goza de gran fama; como ocurre (...) con los de San Martín de Valdeiglesias y Santorcaz y con otros que luego mencionaremos”⁶.

Comienza Vega su estudio higiénico sobre los vinos explicando que para unos el vino es una bebida y para otros un alimento, pues su naturaleza es ambigua. Ya que en cuanto se bebe para sedar la sed y favorecer la digestión de los alimentos, es bebida; y en cuanto restaura los cuerpos es alimento. En este sentido, Vega sostiene que es una bebida reparadora, que no sólo recupera a los débiles, sino de modo rápido. Así ocu-

re sobre todo con los vinos crasos y de color rojo, porque los blancos y acuosos nutren muy poco⁷.

Vega no aprueba lo que sostienen algunos: que el vino deseca como medicamento y humedece como alimento. Porque los agentes naturales no varían sus acciones con nuestra imaginación u opinión. En este sentido, nada importa si ofreces vino como alimento o como medicamento. Sin embargo, insiste Vega, está más lejos de la verdad lo que dicen algunos: que el vino es húmedo, pero es llamado seco, pues seca al disipar los excrementos, como el baño de agua caliente. Pues el agua caliente seca por accidente. Vega explica, a este respecto que es necesario saber que los medicamentos se llaman así porque empleados en el cuerpo, calientan, enfrían, humedecen o secan, por la misma razón los alimentos medicamentosos —entre los que se cuenta el vino— se dicen tales, porque calientan y secan por sí mismos: sin embargo, en cuanto son alimentos, se convierten en sangre. Por tanto, el vino cuando es un alimento caliente y seco, se convierte en sangre, y es caliente y seco cuando se compara con la sangre templada. Por tanto, concluye Vega, de dos modos se dice que el vino es seco, como medicamento y como alimento, y también se considerará húmedo de dos modos: ya porque repara los miembros con la humedad, ya porque tiene una sustancia líquida⁸.

Al distinguir las diversas cualidades de los vinos por su sabor, nos explica Vega que el vino dulce es negro y de sustancia crasa: aunque algunos vinos no son dulces puros, sino que tienen también cierta acrimonia, los cuales son dorados y crasos. Los muscatelinos son dulces y blancos. Los que Galeno llama propiamente dulces tienen una sustancia crasa, y se retienen en los meatos del hígado, pues son atraídos rápidamente por esta víscera, y son perjudiciales en las hepatitis. También los vinos dulces afectan el bazo, pero menos que el hígado. Estos vinos dulces no son adecuados para evacuar la orina o el sudor y tampoco son buenos para los biliosos, pues los dulces fácilmente se convierten en bilis. Dichos vinos no calientan mucho porque no son muy cálidos, ni afectan a la cabeza, ni a los nervios⁹.

Algunos vinos blancos, sostiene Vega, son astringentes por naturaleza, y calientan menos que los dorados y amarillentos. Por lo demás, algunos blancos con el paso del tiempo se vuelven acres y fuertes. Otros son acres y fuertes por naturaleza, como los vinos que proceden de San Martín de Valdeiglesias, los cuales no son adecuados para las personas sanas. Porque además de que calientan mucho, afectan más a la cabeza y a los nervios, dañando las articulaciones. Entre los vinos blancos deben alabarse el vino de Yepes, y de Lillo, y el vino de Santorcaz, y de Ribadavia, y de Cantalapedra. Son más vehementes y acres que éstos los que se producen en Andalucía, como los jerezanos, los de Cazalla y los de Alanís. También son alabados los más tenues de los vinos negros, poco astringentes, como son los que se traen de Santorcaz.

Pero los mejores de todos, y que mantienen una naturaleza media, son los de Illana no adulterados: pues éstos se avinagran más rápidamente que los otros, porque se producen mezclando uvas diversas. Los negros más crasos generan mucha sangre y melancolía. Unos vinos son débiles por naturaleza, los cuales rápidamente se avinagran, se turban y se pudren. A esto ayuda que se almacenan en lugares cálidos, soleados y expuestos a los vientos del Sur. Estos vinos se producen en abundancia en Alcalá, Madrid y Guadalajara. Algunos de estos son muscatelinos, que gustan a las mujeres, porque no afectan a la cabeza y son más semejantes a las naturalezas de ellas y a las de los que se dedican al estudio de las letras. Así pues, los muscatelinos amarillentos y dorados, y otros de entre éstos que son blancos, y todos dulces, deben beberse sólo durante tres meses al año, en enero, febrero y marzo. Después, los de Corpa y Villalvilla hasta el mes de agosto. Luego, hasta el final de diciembre, el de Santorcaz y el de Yepes, pero no de ese año sino de otro¹⁰.

De entre los vinos, prosigue Vega, los que son de naturaleza débil, degeneran rápidamente. Aunque para la conservación de los vinos contribuye no poco las bodegas expuestas a vientos del Norte. Porque los vinos débiles se afectan fácilmente por el calor del ambiente y se corrompen, como enseña la experiencia. También por esta razón, los vinos fuertes como los de San Martín de Valdeiglesias, de Yepes y de Ribadavia son transportados a Alemania y Flandes, y los vinos de Cazalla y Alanís a la Nueva España y hasta a las antípodas, donde son mejores que en España. El calor del ambiente pone a prueba los vinos débiles, y el movimiento deshace la mezcla del vino, y si quieres transportarlos a una región distinta, o a lugares distantes, inmediatamente adquieren un sabor ácido¹¹.

Nos explica Vega que él niega el vino, sobre todo en regiones templadas o más cálidas, a los que padecen enfermedades agudas, pues lo aconseja la experiencia, y también la razón. Porque el vino vuelve mayores las fiebres, y aumenta las inflamaciones, y aunque sea suave y acuoso, o diluido, produce dolores de cabeza, y alguna vez delirios. En las fiebres largas, pasado el acceso y estabilizada ya la enfermedad, deberá darse vino. En las fiebres intermitentes, en los tiempos de interrupción, en los desvanecidos y débiles no denegamos el vino si están acostumbrados a él¹².

Asevera Vega que no debe darse vino a los niños. Y se basa para ello en *Las leyes* de Platón. Citando a este filósofo nos dice que los niños no deben probar el vino hasta los 18 años, pues no se debe añadir fuego al fuego, al alma y al cuerpo que todavía no son aptos para cumplir trabajos: porque es necesario prevenir el hábito furioso de la juventud. Luego se usará moderadamente hasta los 30 años. Sin embargo, absténganse totalmente los jóvenes de la ebriedad y de llenarse de vino. Cuando lleguen a los 40 años, acudan entonces más libremente a banquetes, invoquen de una parte a otros dioses, de otra a Dionisio para las cosas sagradas

y juegos de los ancianos, el cual distribuyó con largueza a los hombres el vino como remedio de la dureza de la senectud, para que parezca que rejuvenecemos, y nos olvidemos del abatimiento, y la misma afección del ánimo sea llevada, como el hierro en el fuego, desde la dureza hasta la blandura, y se hace más flexible. Además de recomendar el vino a los ancianos, Vega nos cuenta que ha conocido a no pocos niños que por beber vino antes de los 7 años, cayeron en la epilepsia, otros padecieron fiebres ardientes, y otros pulmonía, y como algunos otros, que desde los 7 hasta los 20 años estuvieron muy enfermos¹³.

Terminamos esta parte que Vega dedica a la eno-profilaxia con la referencia que este autor hace del vinagre. Explica que el vinagre se produce por la corrupción del vino: pues la generación del vinagre es cierta putrefacción que afecta al vino, y le hace cambiar a una naturaleza contraria, predominando el calor externo, y la frialdad interna, habiéndose corrompido el calor interno y nativo. Como conserva la fuerza del calor externo, no es totalmente frío, sino caliente en cierta parte, aunque dominando la frialdad, y al modo de las partes tenues. Sin embargo, no puede ocurrir que algo de partes tenues sea extremadamente frío, porque la frialdad muy grande haría que la sustancia fuese crasa. Tiene capacidad de adelgazar el cuerpo, y de cortar, de digerir los humores, y de sedar los dolores calientes, rechazándolos y enfriándolos, e impide la coagulación de la sangre y de la leche. Se opone a los venenos, y los digiere, como el opio, la cicuta, la ixia y el tejo: con sal expulsa las sanguijuelas que se han tragado. Es útil en enjuagues para los dolores dentales. Se mezcla con los alimentos y con los condimentos, haciendo que adquieran sabores agradables. También se conservan en vinagre y con mucha sal los alimentos, lo que hace que durante mucho tiempo no se pudran¹⁴.

Resta finalmente hablar de la enoterapia. Ya hemos dicho que la tercera parte *del liber III del Liber de arte medendi* está consagrada a la patología especial. Se hace una descripción de todas las enfermedades, sistemáticamente ordenadas desde la cabeza a los pies. Y en un número significativo de enfermedades, en el régimen que deben llevar esos pacientes, se hace referencia al vino. Veamos brevemente qué enfermedades son. En los dolores de cabeza causados por humor melancólico recomienda Vega el vino blanco módicamente diluido, no viejo como es el blanco de Santorcaz o el de Corpa de un año¹⁵. En dolores de cabeza producidos por simpatía con el estómago se receta vino modicamente austero, bien diluido¹⁶. En los dolores de cabeza producidos por beber vino y por la ebridad, recomienda Vega no tomar vino diluido y abstenerse totalmente de beber vino, sobre todo fuertes como el de San Martín de Valdeiglesias, que afecta a la cabeza rapidísimamente, a los nervios y a las articulaciones¹⁷. Para evitar la pérdida de la memoria, Vega aconseja beber vino de Santorcaz de color rojo¹⁸. Contra el vértigo es útil el vino blanco suave¹⁹. En las con-

vulsiones es útil beber vino blanco suave, cuando no esté presente una fiebre grande²⁰. En el caso de tinnitus convendrá beber vino dulce²¹. En relación con las odontalgias, aconseja Vega enjuagarse los dientes con vino blanco²². Entre los remedios de la halitosis se incluye beber vino blanco oloroso²³. El vino dulce puede ser bueno contra la tos²⁴. Cuando el síncope tenga su causa en el exceso de humor acre, Vega recomienda beber vino de Illana²⁵. Si está producido por humores crasos, deberá tomarse vino de San Martín de Valdeiglesias de dos años²⁶. Para la anorexia causada por destemplanza cálida es útil el vino blanco moderadamente astringente pero bien diluido. Cuando esta enfermedad es provocada por una destemplanza fría, se tomará vino dorado de Santorcaz de dos años²⁷. Cuando las náuseas son originadas por una destemplanza caliente, deberá tomarse vino negro muy diluido. Cuando está causada por una destemplanza fría, se beberá vino blanco o rojizo²⁸. Cuando nos encontremos ante una debilidad del estómago, es útil la ingesta de vino oloroso como el de Santorcaz de dos años²⁹. En las diarreas causadas por exceso de pituita es conveniente el vino negro austero³⁰. Para la disentería convendrá beber vino austero negro atemperado con agua de lluvia³¹. En el caso de que la debilidad de hígado esté provocada por una destemplanza fría, se beberá vino blanco poco diluido como el de Santorcaz o el de Yepes o el dorado de Corpa, o el de Cantalapiedra³². Cuando el bazo esté distendido, convendrá vino antiguo de Santorcaz o de Yepes, o el de San Martín de Valdeiglesias de tres años³³. Ante la caquexia es aconsejable tomar vino blanco fuerte³⁴. En el caso de nefrolitiasis, deberá beberse vino blanco no viejo de Santorcaz³⁵. Frente a la impotencia es útil ingerir vino negro y dulce³⁶. Contra la amenorrea causada por destemplanza caliente, se tomará vino suave módicamente diluido. Si ésta es causada por destemplanza fría, se beberá vino muy viejo, oloroso y de color amarillo. Finalmente, frente a la esterilidad convendrá beber vino dulce módicamente fuerte.

Éstas son, reflejadas someramente, las noticias que Vega recoge de los vinos españoles. Dentro del conjunto de todo el *Liber de arte medendi* es significativo el espacio que dedica a los vinos españoles. Es ésta otra razón más de peso para sostener que el *liber II del Liber de arte medendi* es un auténtico regimiento de salud importante y relevante dentro de la literatura médica renacentista europea.

Referencias

1. Una primera versión de este trabajo fue publicada en forma de póster en el IX Congreso de la Sociedad Española de Nutrición (Puerto de La Cruz, 26-29 de noviembre de 2003).
2. Hernández González JP: Cristóbal de Vega (1510-1573), médico de cámara del príncipe Don Carlos (1545-1568); *Dynamis* 2001, 21:295-322.
3. Hernández González JP: Cristóbal de Vega (1510-1573) y su *Liber de arte medendi* (1564), Universidad de Valencia, Valencia, 1997.

4. Vega, C de: *Liber de arte medendi*, Guillaume Rouillé, p. 195, Lyon, 1564.
5. Shipperges H: *Lebendige Heilkunde*. Von grossen Aerzten und Philosophen aus drei Jahrtausenden, Olten, Freiburg im Breisgau, 1962.
6. Vega, C de: *Liber de arte medendi*, Guillaume Rouillé, p. 200, Lyon, 1564.
7. *Ibíd.*, p. 231.
8. *Ibíd.*, p. 232.
9. *Ibíd.*, pp. 232-233.
10. *Ibíd.*, p. 233.
11. *Ibíd.*, p. 234.
12. *Ibíd.*, p. 235.
13. *Ibíd.*, pp. 235-236.
14. *Ibíd.*, pp. 237-238.
15. *Ibíd.*, p. 493.
16. *Ibíd.*, p. 494.
17. *Ibíd.*em.
18. *Ibíd.*, p. 506.
19. *Ibíd.*, p. 507.
20. *Ibíd.*, p. 528.
21. *Ibíd.*, p. 543.
22. *Ibíd.*, p. 549.
23. *Ibíd.*, p. 553.
24. *Ibíd.*, p. 560.
25. *Ibíd.*, p. 578.
26. *Ibíd.*, p. 579.
27. *Ibíd.*, p. 585.
28. *Ibíd.*, p. 591.
29. *Ibíd.*, p. 593.
30. *Ibíd.*, p. 603.
31. *Ibíd.*, p. 604.
32. *Ibíd.*, p. 618.
33. *Ibíd.*, p. 623.
34. *Ibíd.*, p. 629.
35. *Ibíd.*, p. 639.
36. *Ibíd.*, p. 651.

Alimentos funcionales

Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta

J. J. Carrero, E. Martín-Bautista, L. Baró, J. Fonollá, J. Jiménez, J. J. Boza y E. López-Huertas

Puleva Biotech, S. A. Granada. España.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en Europa, Estados Unidos y gran parte de Asia. Existen varios factores de riesgo asociados a las enfermedades cardiovasculares, entre ellos están el colesterol total, la homocisteína y los triglicéridos elevados, la hipertensión, la diabetes y niveles reducidos de colesterol HDL. Muchos de estos factores de riesgo son influenciados por la dieta. A pesar de la gran cantidad de alimentos enriquecidos en ácidos grasos n-3 disponibles en el mercado, el conocimiento de los efectos originados por el consumo regular de estos alimentos supone aún un reto en la mayoría de los casos.

La ingesta de alimentos enriquecidos en ácidos grasos poliinsaturados n-3 parece ser una opción que puede ser eficaz en la reducción de factores de riesgo de enfermedades, sustituyendo a los suplementos sin originar cambios en los hábitos alimentarios del consumidor.

También se muestran los resultados procedentes de un estudio nutricional que hemos llevado a cabo con un alimento funcional de base láctea que contiene ácidos grasos n-3, ácido oleico y vitaminas.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:63-69)

Palabras clave: Ácidos grasos omega-3, ácido docosaheptaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido oleico, alimentos funcionales, enfermedad cardiovascular.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son el principal problema de salud pública de los países europeos debido a su elevada incidencia¹. Estudios epi-

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF OMEGA-3-FATTY ACIDS AND ALTERNATIVES TO INCREASE THEIR INTAKE

Abstract

Cardiovascular diseases are the main mortality cause in Europe, the USA and a great extent of Asia. There are several risk factors associated with cardiovascular diseases, such as increased total cholesterol, homocysteine and triglycerides, hypertension, diabetes, and reduced levels of HDL-cholesterol. Many of these risk factors are diet influenced. In spite of the great amount of foods enriched with n-3 fatty acids available at the market, the knowledge about the effects produced by regular intake of these foods still is a challenge in the majority of cases.

It appears that intake of foods enriches with n-3 polyunsaturated fatty acids is an option that may be effective in reducing risk factors for diseases, by substituting supplements without modifying consumer's alimentary habits.

Also shown are the outcomes from a nutritional study undergone with a functional milk-bases food that contains n-3 fatty acids, oleic acid and vitamins.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:63-69)

Key words: Omega-3-fatty acids, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, oleic acid, functional foods, cardiovascular disease.

demiológicos y de intervención nutricional indican que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AG-PI) n-3 de larga cadena producen cambios en variables homeostáticas asociadas a efectos beneficiosos para la salud. Desde que Dyerberg estableció una relación entre la ingesta de AGPI n-3 y el riesgo de padecer ECV al estudiar el patrón dietético de la población esquimal en Groenlandia², se han publicado más de 6.000 trabajos científicos sobre los efectos de los mismos en la enfermedad cardiovascular.

Existen dos familias de AGPI: la familia n-6 y la familia n-3. La familia de AGPI n-6 deriva del ácido linoleico, con dos dobles enlaces, y se caracteriza por tener

Correspondencia: Eduardo López-Huertas
Puleva Biotech, S. A.
Camino de Purchil, 66
18004 Granada (España)
E-mail: elopezhuertas@puleva.es

Recibido: 3-II-2004.
Aceptado: 7-VI-2004.

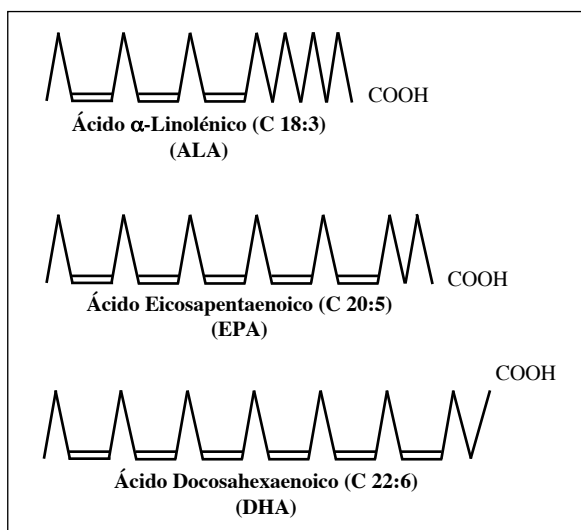


Fig. 1.—Estructura química del ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

su primer doble enlace en carbono número 6 de la cadena, contado desde el metilo del extremo de la misma. La familia de AGPI n-3 deriva del ácido α -linolénico (ALA), con tres dobles enlaces, cuyos ácidos grasos tienen su primer doble enlace en carbono número 3 de la cadena (fig. 1). Tanto el linoleico como el α -linolénico son ácidos grasos esenciales, ya que no pueden ser sintetizados por el organismo y, por tanto, deben ser aportados en la dieta³. Los diferentes números y posiciones de los dobles enlaces de la cadena confieren a los ácidos grasos diferentes propiedades fisiológicas derivadas de su metabolismo, lo que hace que la relación entre los ácidos grasos n-3 y n-6 de la dieta sea muy importante. El ácido linoleico se metaboliza a ácido araquidónico y el α -linolénico da lugar al ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA). Todos ellos emplean las mismas rutas metabólicas y compiten por las mismas enzimas elongasas y desaturasas. Además de ser una fuente de energía, las familias de AGPI n-6 y n-3 se incorporan a las membranas de las células, donde son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos), que intervienen en numerosos procesos fisiológicos tales como la coagulación de la sangre o las respuestas inflamatoria e inmunológica (fig. 2). En general, los eicosanoides sintetizados a partir de la familia de AGPI n-3 son menos activos (por ejemplo, tienen menor actividad antiinflamatoria) que los eicosanoides derivados de la familia n-6. Al aumentar el consumo de AGPI n-3 en la dieta, también puede incrementarse la producción de eicosanoides de estas formas menos activas. El consumo de ácidos grasos n-6 y n-3 determina los tipos y cantidades de eicosanoides en el organismo, lo cual influye potencialmente en todos los procesos en los que intervienen.

Esta revisión ofrece una perspectiva general sobre los efectos que el consumo de ácidos grasos n-3 produce en la salud, haciendo especial énfasis en la salud cardio-

vascular, y las opciones que la industria ofrece para incrementar la ingesta de estos ácidos grasos. En la última parte se muestran los resultados procedentes de un estudio nutricional que hemos llevado a cabo con un alimento funcional de base láctea (Puleva Omega 3[®]) que contiene ácidos grasos n-3, ácido oleico y vitaminas.

Fuentes de ácidos grasos n-3

Entre los aceites vegetales, el aceite de linaza es considerado como la fuente más rica de ALA (57% de los ácidos grasos totales). La semilla de colza, la soja, el germen de trigo y las nueces contienen entre un 7% y un 13% de ALA. Algunos autores consideran a las verduras como una buena fuente de ALA (por ejemplo, espinaca, lechuga), aunque su contenido graso es bastante bajo. La carne de origen animal, particularmente la de rumiantes, y los productos lácteos también proporcionan ALA. Sin embargo, las técnicas agrícolas modernas han originado un descenso en el contenido de ácidos grasos n-3 de la carne (especialmente cordero y ternera) debido al uso casi generalizado de concentrados de cereales ricos en ácidos grasos n-6 para alimentar al ganado⁴.

En cuanto al EPA y al DHA, las fuentes más ricas son los aceites de pescado y el pescado azul (tabla I). El alto contenido de DHA y EPA en el pescado es consecuencia del consumo de fitoplancton (rico en AGPI n-3), que contribuye a la adaptación de los peces a las aguas frías. El contenido de AGPI n-3 varía en función de la especie de pescado, su localización, la estación del año y la disponibilidad de fitoplancton.

Ingesta de ácidos grasos n-3 y recomendaciones dietéticas

Las estimaciones realizadas sobre la ingesta de ácidos grasos n-3 se basan principalmente en los datos sobre consumo de alimentos y los análisis químicos de las dietas. El consumo aproximado de ácido α -linolénico en los países europeos oscila entre 0,6 y 2,5 gramos/día^{3,5,6}. Sin embargo, hay pocos datos disponibles

Tabla I
Contenido medio de AGPI n-3
de pescados y mariscos⁶

Marisco/pescado	g de AGPI n-3/100g
Caballa	1,8-5,3
Arenque	1,2-3,1
Salmón	1,0-2,0
Trucha	0,5-1,6
Atún	0,5-1,6
Gamba	0,2-0,4
Bacalao, Halibut	Aprox. 0,2

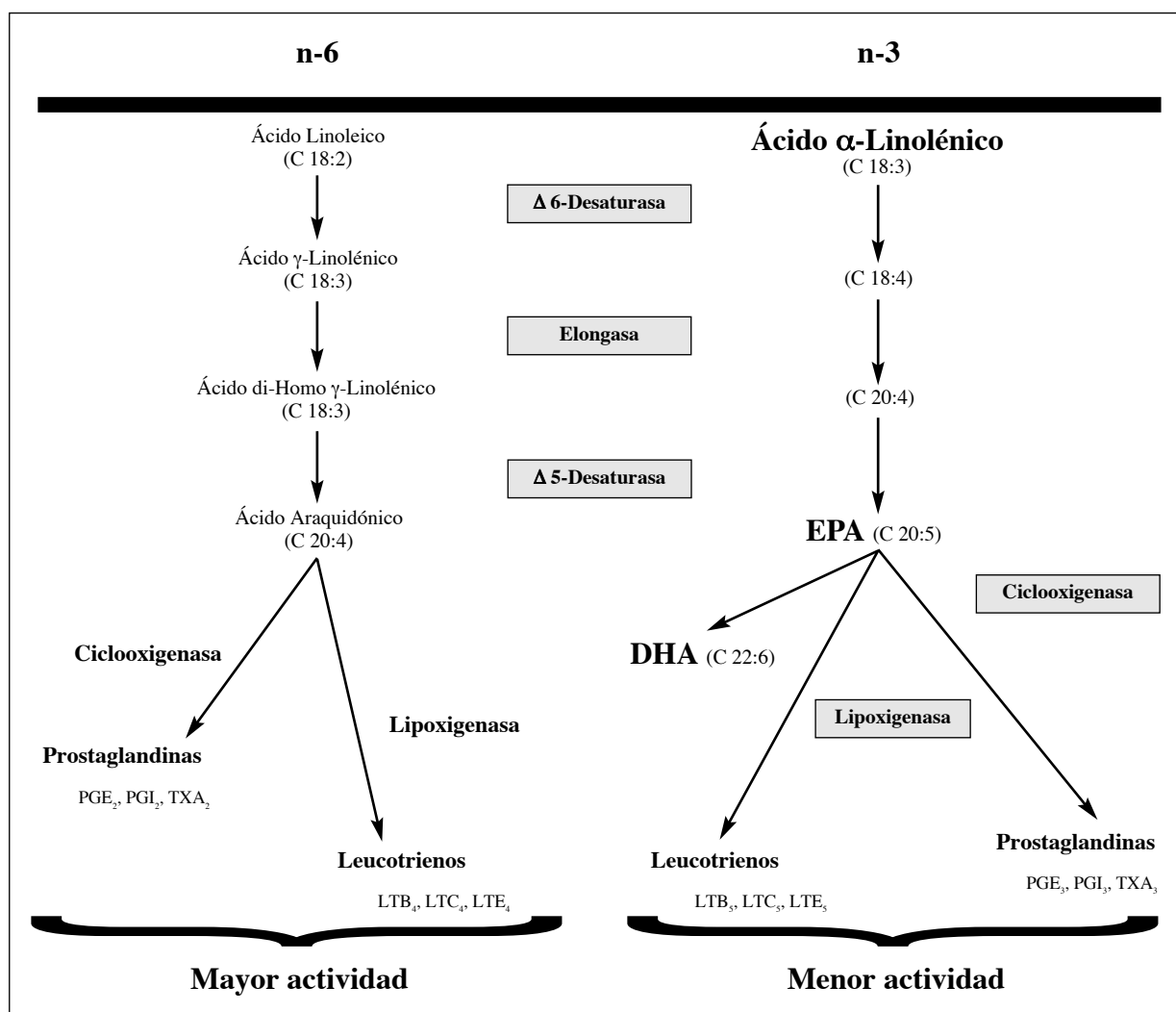


Fig. 2.—Series de ácidos grasos poliinsaturados y rutas metabólicas de eicosanoides.

de la ingesta de DHA y EPA en Europa como consecuencia de la escasez de datos fiables de consumo de alimentos. Un cálculo aproximado del consumo de ácidos grasos n-3 en Europa propuesto por Sanders³ es de 0,1 a 0,5 g/día. Estas cifras son elevadas en comparación con la ingesta de DHA y EPA estimada en Estados Unidos (0,1-0,2 g/día), pero reducidas con respecto a los datos de ingesta estimados en Japón (hasta 2 g/día)⁷, donde el pescado es uno de los alimentos más consumidos.

En relación a las recomendaciones nutricionales de ingesta de ácidos grasos n-3, la Sociedad Internacional para el Estudio de Ácidos Grasos y Lípidos (“ISS-FAL”) sugiere la cantidad de 0,65 g/día de DHA más 1 g/día de ácido α-linolénico⁸. Por otra parte, las nuevas recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón (“AHA”) son: a) las personas adultas han de consumir pescado al menos dos veces por semana, b) para pacientes con enfermedad coronaria las recomendaciones de consumo son de 1 gramo diario de

EPA+DHA procedente de aceites de pescado o suplementos, y c) para pacientes con hipertrigliceridemia se recomienda el suplemento de 2 a 4 gramos diarios de EPA + DHA a fin de disminuir en un 20-40% los niveles de triglicéridos del plasma⁹.

La Organización para Agricultura y Alimentación y la Organización Mundial de la Salud en su informe del año 2003 sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas recomiendan una ingesta de grasas saturadas menor al 10% y de grasa monoinsaturada del 15 al 30% de la energía total. Además, los ácidos grasos poliinsaturados totales han de representar un 6-10% y los ácidos grasos n-3 en particular un 1-2% de la energía total¹⁰.

Si llevamos a cabo una comparación entre las recomendaciones de consumo de AGPI n-3 procedentes de las diferentes sociedades y organizaciones nutricionales y los datos de ingesta disponibles, los resultados indican que el consumo de ácidos grasos n-3 es generalmente bajo. En el Reino Unido, por ejemplo, sólo

un tercio de la población adulta consume pescado azul, siendo su ingesta semanal pequeña¹¹. De ello se deduce que sería necesario un aumento considerable en el consumo de pescado para poder alcanzar las cantidades mínimas recomendadas de EPA y DHA, especialmente en países del centro y norte de Europa, donde el consumo de pescado es muy reducido.

Ácidos grasos n-3 y enfermedad cardiovascular

Los efectos saludables derivados del consumo o la suplementación con AGPI n-3 han recibido en las últimas dos décadas mucha atención por parte de la comunidad científica. Las ECV son la principal causa de mortalidad en los países occidentales y una parte importante de Asia y se conoce que la dieta puede influir en algunos de los factores de riesgo descritos para estas enfermedades¹². Los resultados de los estudios epidemiológicos y de intervención indican que el consumo de ácidos grasos n-3 puede afectar favorablemente a la salud cardiovascular; incluso una ingesta pequeña de pescado (una vez por semana) puede reducir el riesgo de ECV.

Algunos estudios epidemiológicos en este sentido son los siguientes: el estudio "The Seven Countries", de 20 años de duración y seguimiento, demostró que aquellos hombres que consumían 30 g/día de pescado reducían el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria en un 50% en relación a los voluntarios que no consumían pescado¹³. El estudio "The Western Electric" determinó que los hombres que consumían más de 35 g/día de pescado presentaban un riesgo relativo de mortalidad por enfermedad coronaria de 0,62 en comparación con los que casi nunca consumían pescado¹⁴. El estudio "US Physicians' Health" demostró que el consumo semanal de pescado estaba asociado a un riesgo relativo de 0,48 de muerte súbita cardíaca¹⁵. El estudio sobre "Prevención de Aterosclerosis Coronaria Mediante Intervención con Ácidos Grasos Omega-3 de Origen Marino" (también conocido por "SCIMO"), demostró una reducción en el desarrollo de la aterosclerosis al administrar dosis bajas de AGPI n-3 (1,65 g/día)¹⁶.

Tres estudios de intervención han mostrado que el consumo de pescado o de aceite de pescado tiene efectos protectores importantes frente a las ECV. El "Diet and Reinfarction Trial" (DART) demostró que dosis relativamente bajas de AGPI n-3 (2,3 g/semana), equivalentes a 2-3 porciones de pescado azul a la semana, reducían el riesgo de sufrir un episodio coronario secundario y producían un descenso del 30% en la mortalidad a causa de ECV¹⁷. En el estudio "GISSI-Prevenzione", el consumo de un suplemento nutricional de AGPI (1 g/día) disminuyó en un 17% el riesgo de mortalidad por ECV, en relación con el grupo control que no consumió el suplemento¹⁸. Además el estudio "Lyon Heart" demostró que una dieta de tipo mediterránea, que aportaba ácido oleico, antioxidantes naturales, cantidades reduci-

das de ácidos grasos saturados y aproximadamente 2 g/día de ALA, redujo la aparición de episodios coronarios en un 70% y la mortalidad en un 80%¹⁹.

Otros estudios no epidemiológicos han demostrado que dosis bajas de aceites de pescado (1 g/día de AGPI n-3) pueden disminuir la concentración de triglicéridos del plasma en ayunas y también en el estado postprandial^{20,21}, a partir de cuyos valores se ha sugerido se puede predecir el riesgo de sufrir infarto de miocardio^{4,11,22}.

Posibles mecanismos de acción de los AGPI n-3

Aunque aún no está claro, el mecanismo exacto mediante el cual los ácidos grasos n-3 ejercen su efecto protector, se han propuesto varios mecanismos posibles. Entre ellos se ha descrito la capacidad que tienen los ácidos grasos n-3 para influenciar la coagulación sanguínea y la trombosis, el perfil de los lípidos plasmáticos, la presión sanguínea, la arritmia y la inflamación. Los efectos ateroprotectores derivados de la ingesta de AGPI n-3 provienen principalmente de su incorporación a los fosfolípidos de las membranas de las células, sustituyendo parcialmente el ácido araquidónico como sustrato inicial para la producción de eicosanoides¹¹. Cuando las células vasculares sufren algún tipo de daño, se desencadena el proceso de agregación plaquetaria. Los intermediarios derivados del metabolismo de los AGPI n-3 son menos protrombóticos y vasoconstrictores que los derivados procedentes del araquidónico (n-6). El contenido en ácidos grasos de las plaquetas origina la producción de tromboxano A₂ a partir de la familia n-6, o de tromboxano A₃ a partir de la familia n-3. Este último posee un efecto proagregante menor que el tromboxano A₂, reduciendo, por tanto, la agregación plaquetaria y la trombosis²³.

Por otra parte, un músculo cardíaco enfermo es susceptible de sufrir irregularidades en la actividad eléctrica (arritmias), que en muchas ocasiones son la causa de muerte súbita cardíaca. La proporción de ácidos grasos n-3/n-6 en el músculo cardíaco parece estar relacionada con el riesgo de muerte súbita cardíaca. Se ha sugerido que la ingesta moderada de AGPI n-3 puede reducir el riesgo de parada cardíaca como consecuencia del efecto regulador que estos ácidos grasos ejercen sobre las propiedades eléctricas del miocardio, disminuyendo por tanto la susceptibilidad a las arritmias ventriculares y, por consiguiente, el riesgo de muerte súbita^{24,25}.

El efecto más conocido derivado del consumo de ácidos grasos n-3 es el hipolipemiante²⁶, en concreto el efecto reductor sobre los triglicéridos del plasma. Los triglicéridos elevados son un factor de riesgo independiente de las ECV, especialmente en individuos con valores reducidos de colesterol HDL. Tras consumir una comida rica en grasa se produce un aumento característico de los triglicéridos sanguíneos que se conoce con el nombre de hiperlipemia postprandial o respuesta postprandial. La intensidad de esta respuesta también se

considera un factor de riesgo de ECV y está relacionada con el tipo de grasa ingerida. Algunos estudios indican que la ingesta de DHA y EPA reduce el aumento postprandial de los triglicéridos y, por tanto, produce un efecto beneficioso²⁷⁻²⁹. Otros estudios también han demostrado que el consumo de cantidades considerables de pescado o de aceites de pescado como tal, o administrado en cápsulas, puede disminuir los niveles de triglicéridos en sujetos sanos e hiperlipémicos³⁰⁻³². Con respecto a los efectos de los AGPI n-3 sobre el colesterol sanguíneo, en la mayoría de los estudios llevados a cabo hasta ahora no se han encontrado efectos significativos sobre el colesterol total^{33,34}. En cambio, los aceites de pescado suelen producir un aumento en el colesterol HDL de un 10%, aunque éste depende del alimento y de las cantidades de n-3 ingeridas¹¹.

La hipertensión es uno de los factores más importantes de riesgo de ECV. Entre otros efectos, la hipertensión provoca la activación del endotelio³⁵, lo que a su vez origina la producción endotelial de moléculas de adhesión (como ICAM-1, VCAM-1) y la infiltración de células sanguíneas a la pared vascular, contribuyendo al engrosamiento de la arteria y al desarrollo de la aterosclerosis³⁶. Existen evidencias científicas de que los ácidos grasos n-3 pueden estimular la producción endotelial de óxido nítrico³⁷. Esta molécula provoca la relajación de las células del músculo liso permitiendo la dilatación de los vasos sanguíneos, que reduce a su vez la presión sanguínea y la activación endotelial. Se ha demostrado que sólo cantidades elevadas de aceites de pescado (un mínimo de 3 g/día) producen un descenso significativo, aunque moderado, de la presión sanguínea^{38,39}. Las cantidades de pescado que habría que consumir para obtener estas dosis efectivas son tan elevadas que en la práctica sólo se alcanzan mediante el consumo de suplementos o alimentos enriquecidos con AGPI n-3.

Ácidos grasos n-3 y salud

Se han descrito otros efectos beneficiosos del consumo de los ácidos grasos n-3 en procesos inflamatorios tales como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el asma, la psoriasis y algunas nefropatías. Aunque se necesitan más estudios para demostrar los beneficios clínicos, en general el consumo de AGPI n-3 alivia algunos síntomas de estas enfermedades, debido a que los eicosanoides derivados de los AGPI n-3 son menos potentes en sus efectos proinflamatorios.

Durante el desarrollo fetal e infantil, los AGPI n-3 tienen un papel fundamental en el desarrollo del cerebro, el sistema nervioso, la retina y el crecimiento⁴⁰⁻⁴⁴ y, por tanto, una ingesta adecuada es esencial¹¹. En este sentido es destacable el hecho de que el contenido de DHA en la leche humana oscile alrededor de 30 mg por cada 100 g, mientras que en la leche de otros mamíferos, particularmente en la de vaca, oveja o cabra, el DHA es casi inapreciable.

Están poco estudiados los efectos derivados del consumo de AGPI n-3 en la función cerebral de individuos adultos. Algunos trabajos científicos han descrito que las cantidades de AGPI n-3 en las membranas de las células de individuos que padecen Alzheimer, depresión o esquizofrenia son muy bajas. Estudios epidemiológicos indican que existe una relación inversa entre el consumo de pescado y la prevalencia de enfermedades depresivas. Además, algunos resultados en individuos sanos muestran que una concentración plasmática baja de DHA afecta a los niveles del neurotransmisor serotonina, y los niveles bajos de serotonina están relacionados con el comportamiento suicida⁴⁵.

Alternativas para incrementar la ingesta de ácidos grasos n-3

Las autoridades sanitarias recomiendan aumentar el consumo de AGPI n-3, en especial los de cadena larga (EPA y DHA), cuya fuente principal es el pescado⁴⁶. Sin embargo, las sociedades occidentales modernas tienden a incluir muy poco pescado en la dieta. Además, la escasez de pescado y su elevado precio hace que en muchas ocasiones el consumidor prefiera otros alimentos de mayor comodidad y menor precio⁴⁷. Una forma eficaz de aumentar la ingesta es la fortificación o la adición de ácidos grasos n-3 a alimentos de uso cotidiano. La tecnología moderna de alimentos hace posible hoy en día que una gran cantidad de alimentos puedan enriquecerse en ácidos grasos n-3 y, de hecho, existe en todo el mundo una gran variedad de productos alimenticios enriquecidos. Algunos ejemplos de estos alimentos que se comercializan en la casi totalidad de los países de Europa son el pan y los productos de panadería, margarinas, grasas unttables, huevos y derivados, pastas, salsas, zumos y bebidas no alcohólicas, carnes, productos lácteos y leche⁴. Un aspecto importante a tener en cuenta cuando se adicionan AGPI n-3 a los alimentos reside en la química de los mismos. Estos ácidos grasos son muy susceptibles a la oxidación y reaccionan muy rápidamente cuando se exponen a condiciones o agentes oxidantes como el oxígeno del aire. Por esta razón, los aceites de pescado se adicionan a los alimentos con vitamina E y otros antioxidantes para prevenir la oxidación que, de lo contrario, produciría enranciamientos, malos olores e inestabilidad. Además, la producción de alimentos enriquecidos con ácidos grasos n-3 es técnicamente difícil y requiere de métodos especiales para producir un aceite de pescado adecuado, apropiado para la adición a alimentos, sin olor ni sabor a pescado.

A pesar del gran número de productos alimenticios enriquecidos con ácidos grasos n-3 disponibles en el mercado, los efectos sobre la salud derivados del consumo regular de estos productos supone aún un reto en muchos casos y son muy pocos los estudios llevados a cabo en este sentido^{28,47-49}. Éstos tienen especial impor-

tancia cuando se trata de alimentos como los huevos o la carne, en los que la presencia de antioxidantes para prevenir la oxidación no puede controlarse por completo. Resultados de una intervención nutricional con huevos enriquecidos con AGPI n-3 mostraron que el consumo regular de éstos no producía el aumento característico en los niveles plasmáticos de colesterol originado por el consumo de huevos no enriquecidos⁵⁰⁻⁵². En otro estudio realizado con mujeres en periodo de lactancia se demostró que el consumo de huevos enriquecidos con ácidos grasos n-3 producía un aumento en la concentración de AGPI n-3 en la leche⁵³.

Se ha demostrado que la leche es el vehículo más eficaz para absorber las grasas, ya que la grasa de la leche se encuentra en forma de micelas y la superficie de absorción, en comparación con otros alimentos, es elevada. En nuestro laboratorio hemos estudiado los efectos derivados del consumo de un producto lácteo enriquecido con ácidos grasos n-3, ácido oleico, vitaminas E, B₆ y ácido fólico (Puleva Omega 3®) en factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos sanos⁵⁴. El estudio fue controlado, aleatorio y se realizó con voluntarios de entre 25 y 45 años de edad. Los sujetos bebieron 500 mL/día de leche semidesnatada enriquecida con vitaminas A y D durante cuatro semanas, conteniendo la misma cantidad de grasa total que la leche enriquecida, pero con diferente perfil de ácidos grasos. Transcurrido este periodo de tiempo, los sujetos reemplazaron la leche semidesnatada por 500 mL/día de leche enriquecida y continuaron el consumo durante las ocho semanas siguientes. Las muestras de sangre se tomaron cada cuatro semanas desde el comienzo del estudio.

Las cantidades de ácido oleico, DHA y EPA contenidos en los 500 mL de leche enriquecida fueron de 5,12, 0,2 y 0,13 g, respectivamente, mientras que las cantidades en la leche semidesnatada fueron de 1,82 g de oleico por cada 500 mL y cantidades inapreciables de DHA y EPA. La leche enriquecida con n-3 contenía ocho veces más la cantidad de AGPI contenida en la leche semidesnatada y más del doble de la cantidad de ácidos grasos monoinsaturados, mientras que las cantidades de ácidos grasos saturados detectado en la leche enriquecida fueron de aproximadamente un tercio de los existentes en la leche semidesnatada empleada en el estudio.

Los resultados obtenidos en el estudio demostraron que el consumo durante 8 semanas de 500 mL de leche enriquecida con AGPI n-3 produjo un incremento promedio del 30% en los niveles plasmáticos de DHA y EPA. El consumo de la leche enriquecida produjo además una disminución de la concentración de colesterol total en plasma (6%) y colesterol LDL (16%), y también un descenso de los niveles plasmáticos de homocisteína (13%), todos ellos factores de riesgo de ECV conocidos. El consumo de leche enriquecida no produjo cambios en la concentración de vitamina E del plasma ni de las lipoproteínas LDL. Asimismo tampoco se modificó la capacidad antioxidante del

plasma ni la susceptibilidad de las lipoproteínas LDL a la oxidación, que se midió indirectamente como tiempo de retardo a la oxidación o "lag time", y de forma directa con ayuda de un anticuerpo monoclonal que reconocía LDL oxidada.

El consumo de leche enriquecida originó un descenso en las formas solubles de las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1, marcadores de activación endotelial implicadas en procesos de captación e infiltración de monocitos a la pared vascular. También se detectó un incremento notable de las concentraciones de folatos sérico y eritrocitario resultante de la absorción del ácido fólico existente en la leche enriquecida (150 µg/500 mL).

En este estudio, en comparación con otros, hemos utilizado cantidades pequeñas de ácidos grasos n-3 y oleico. Está descrito que la grasa de la leche se absorbe en el intestino con gran facilidad y eficiencia, por lo que quizá el uso de este vehículo para la administración de los AGPI n-3 y oleico será responsable de los efectos beneficiosos cardiovasculares encontrados a bajas dosis.

En conclusión, la ingesta de alimentos enriquecidos en ácidos grasos poliinsaturados n-3 (EPA y DHA) es una opción disponible que puede ser eficaz en la reducción de factores de riesgo de enfermedades, sustituyendo a los suplementos sin originar cambios en los hábitos alimentarios del consumidor. Aunque el mercado de alimentos funcionales está en constante expansión, se necesitan muchos más estudios que evalúen en qué medida el consumo de alimentos funcionales produce efectos beneficiosos para la salud, un área de investigación que con toda seguridad continuará desarrollándose en los próximos años.

Referencias

1. The European Heart Network (EHN): Food, nutrition and cardiovascular disease prevention in the European region: challenges for the new millenium, 2002.
2. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980, 33:2657-61.
3. Sanders, TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:176S-180S.
4. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001, 103:45-55.
5. Hulshof KF, Van Erp-Baart MA, Anttolainen M y cols.: Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the Transfair Study. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53:143-157.
6. Hepburn FN, Exler J, Weihrauch JL: Provisional tables on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods. *J Am Diet Assoc* 1986, 86:788-93.
7. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S y cols.: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 179S-188S.
8. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr.: Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Am Nutr Metab* 1999, 43:127-130.
9. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: AHA Nutrition Committee. American Heart Association: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:151-2.

10. Report of a Joint Expert Consultation: Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916. *FAO/WHO*, Ginebra, 2003.
11. Report of the British Nutrition Foundation's Task Force: n-3 fatty acids and health. The British Nutrition Foundation. Chapman & Hall. New York & London, 1999.
12. Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000, 407:233-241.
13. Kromhout D, Bosschiet EB, de Lezenne Coulander C: The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985, 312:1205-1209.
14. Daviglus ML, Stamler J, Orenia AJ y cols.: Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997, 336:1046-1053.
15. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ y cols.: Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998, 279:23-8.
16. Von Schacky C, Baumann K, Angerer P: The effect of n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO, an angiographic study, background and implications. *Lipids* 2001, 36:99S-102S.
17. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF y cols.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989, 2:757-761.
18. Hopper L, Ness A, Higgins JP, Moore T, Ebrahim S: GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999, 354:447-455.
19. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV y cols.: AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001, 103:1823-5.
20. Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1645S-1654S.
21. Zampelas A, Roche H, Knapper JME y cols.: Polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 series: effects on postprandial lipid and apoprotein levels in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 1994, 48:842-848.
22. Von Schacky C: n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:224S-7S.
23. Connor WE: Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:171S-175S.
24. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, Weinman S: Dietary intake and cell membrane levels of chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1996, 274:1363-1367.
25. De Deckere EA, Korver O, Verschuren PM, Katan MB: Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutr* 1998, 52:749-753.
26. The British Nutrition Foundation: Diet and heart disease, a round table of factors. Segunda Edición, Chapman & Hall, Londres, 1997.
27. Zampelas A, Roche H, Knapper JM y cols.: Differences in postprandial lipemic response between Northern and Southern Europeans. *Atherosclerosis* 1998, 139:83-93.
28. Layne KS, Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Chow P, Clandinin MT: Normal subjects consuming physiological levels of 18:3(n-3) and 20:5(n-3) from flaxseed or fish oils have characteristic differences in plasma lipid and lipoprotein fatty acid levels. *J Nutr* 1996, 266:2130-2140.
29. Adler AJ, Holub BJ: Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentration in hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:445-450.
30. Williams CM, Moore F, Morgan L, Wright J: Effects of n-3 fatty acids on postprandial triacylglycerol and hormone concentrations in normal subjects. *Br J Nutr* 1992, 68:655-666.
31. Visioli F, Rise P, Plasmati E, Pazzucconi F, Sirtori CR, Galli C: Very low intakes of n-3 fatty acids incorporated into bovine milk reduce plasma triacylglycerol and increase HDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Pharmacol Res* 2000, 41:571-576.
32. Cobiac L, Clifton PM, Abbey M, Belling GB, Nestel PJ: Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr* 1991, 53:1210-16.
33. Scheetman G, Boerboom LE, Hannah J, Howard BV, Mueller RA, Kissebah AH: Dietary fish oil decreases low-density-lipoprotein clearance in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr* 1996, 64:215-221.
34. Harris WS: n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1645S-1654S.
35. Brown AA, Hu FB: Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001, 73:673-686.
36. Report of the British Nutrition Foundation's Task Force. Unsaturated fatty acids: Nutritional and physiological significance. Chapman & Hall. Londres, 1992.
37. Harris WS: n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 1996, 31:243-252.
38. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, Whelton PK: Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Int Med* 1993, 153:429-438.
39. Morris MC, Sacks F, Rosner B: Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993, 88:523-533.
40. Al MDM, Van Houwelingen AC, Kester ADM y cols.: Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and its relationship with the neonatal essential fatty acid status. *Brit J Nutr* 1995, 7:55-68.
41. Broadhurst CL, Cunnane SC & Crawford MA: Rift Valley lake fish and selfish provided specific nutrition for early Homo. *Brit J Nutr* 1998, 79:3-21.
42. Eaton SB & Konner N: Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *New Eng J Med* 1985, 312:283-289.
43. Innis SM: Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991, 30:39-103.
44. Uauy R, Peirano P, Hoffman D, Mena P, Birch E: Role of essential fatty acids in the function of developing nervous system. *Lipids* 1996, 31:167S-176S.
45. Hibbeln JR: Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998, 351:1213.
46. Schmidt EB, Christensen JH, Aardestrup I, Madsen T, Riahi S, Hansen VE, Skou HA: Marine n-3 fatty acids: basic features and background. *Lipids* 2001, 36:65S-8S.
47. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ: Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000, 72:42-48.
48. Gustafsson IB, Ohrvall M, Ekstrand B y cols.: Moderate amounts of n-3 fatty acids enriched seafood products are effective in lowering serum triglycerides and blood pressure in healthy subjects. *J Hum Nutr Diet* 1996, 9:135-145.
49. Lovegrove JA, Brooks CN, Murphy MC, Gould BJ, Williams CM: Use of manufactured foods enriched with fish oils as a means of increasing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake. *Br J Nutr* 1997, 78:193-5.
50. Oh SK, Ryue J, Hsien CH, Bell DE: Eggs enriched in n-3 fatty acids and alterations in lipid concentrations in plasma and lipoproteins and in blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1991, 54:689-695.
51. Surai PF, MacPherson A, Speake BK and Sparks NH: Designer egg evaluation in a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54:298-305.
52. Farrell D: Enrichment of hen eggs with n-3 long-chain fatty acids and evaluation of enriched eggs in humans. *Am J Clin Nutr* 1998, 68:538-544.
53. Cherian G, Sim J: Changes in the breast milk fatty acids and plasma lipids of nursing mothers following consumption of n-3 polyunsaturated fatty acid enriched eggs. *Nutrition* 1996, 12:8-12.
54. Baró L, Fonollá J, Peña JL and cols.: n-3 fatty acids plus oleic acid and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. *Clin Nutr* 2003, 22:175-82.

Alimentos funcionales

Repercusiones del consumo de mezclas calentadas de glucosa-lisina y glucosa-metionina sobre el calcio óseo

C. Delgado-Andrade, I. Seiquer y M.^a P. Navarro

Unidad de Nutrición. Estación Experimental del Zaidín. CSIC. Granada.

Resumen

Durante el tratamiento térmico de los alimentos puede desarrollarse la reacción de Maillard, que tiene lugar, fundamentalmente, entre los grupos carbonilo de azúcares reductores y los grupo amino proteicos. Los productos de la reacción de Maillard (PRM) pueden afectar la biodisponibilidad mineral por modificaciones de su forma físico-química en el alimento o en el lumen, alterando el proceso de absorción o su normal metabolismo. En este trabajo se estudió la influencia de PRM sobre aspectos de la biodisponibilidad del Ca *in vitro* e *in vivo*. Mezclas equimolares de glucosa-lisina (GL) y glucosa-metionina (GM) (40% humedad) fueron calentadas a 150° C durante 90 minutos (muestras GL₉₀ y GM₉₀, respectivamente). La solubilidad *in vitro* se midió adicionando cada muestra a una solución 3,75 mM Ca con pH y fuerza iónica del intestino; tras agitación y centrifugación se determinó el calcio soluble e insoluble. Un 3% de GL₉₀ y GM₉₀ se añadieron individualmente a la dieta AIN93-G para la obtención de las dietas D-GL₉₀ y D-GM₉₀. Con ellas y con la AIN93-G, como control, se alimentaron durante 21 días tres grupos de ratas Wistar, realizándose balance de calcio en la última semana y, tras sacrificio, extracción de distintos órganos. La presencia de GM₉₀ no afectó a la solubilidad del calcio; GL₉₀ la disminuyó ligeramente, quedando en ambos casos más del 94% soluble. El consumo de D-GL₉₀ y D-GM₉₀ no modificó la biodisponibilidad del elemento, utilizándose tan eficazmente como en la dieta control (57,6 ± 1,3%, 57,8 ± 2,3% y 63,9 ± 2,6% en las dietas control, D-GL₉₀ y D-GM₉₀, respectivamente). Sin embargo, la ingesta de los PRM produjo cambios en el metabolismo que disminuyeron el calcio óseo, acumulándose de forma compensatoria en otros órganos.

(Nutr Hosp 2005, 20:70-76)

Palabras clave: *Productos de la reacción de Millard, calcio, disponibilidad, hueso.*

Correspondencia: Cristina Delgado-Andrade
Unidad de Nutrición. Estación Experimental del Zaidín, CSIC
Camino del Jueves, s/n
18100 Armilla, Granada, España
E-mail: cdelgado@eez.csic.es

Recibido: 20-XI-2003.
Aceptado: 27-III-2004.

EFFECTS OF INTAKE OF HEATED MIXTURES OF GLUCOSE-LYSINE AND GLUCOSE-METHIONINE ON BONE CALCIUM

Abstract

During food thermal treatment Maillard's reaction may occur, which implicates mainly the carbonyl groups of reductory sugars and amino protein groups. Maillard's reaction products (MRP) may interfere with mineral bioavailability because of modifications of their physical-chemical moiety in the food or the lumen, disrupting the absorption process or its normal metabolism. In this study, we sought to investigate MRP influence on issues related to Ca bioavailability *in vitro* and *in vivo*. Equimolar mixtures of glucose-lysine (GL) and glucose-methionine (GM) (40% moisture) were heated at 150° C for 90 minutes (samples GL₉₀ and GM₉₀, respectively). *In vitro* solubility was measured by adding each samples to a 3.75 mM Ca solution at intestinal pH and ionic strength; after shaking and centrifugation, soluble and insoluble calcium was determined. Three percent of GL₉₀ and GM₉₀ were individually added to the AIN93-G diet to obtain D-GL₉₀ and D-GM₉₀ diets. Three Wistar rats groups were fed for 21 days with both diets and with AIN93-G as control, carrying out calcium balance during last week and extirpating various organs after sacrifice. GM₉₀ did not affect calcium solubility; GL₉₀ reduced it slightly, remaining in both cases more than 94% soluble. D-GL₉₀ and D-GM₉₀ did not modify calcium bioavailability, with as effective usage as with the control diet (57.6 ± 1.3%, 57.8 ± 2.3% and 63.9 ± 2.6% in control diet, D-GL₉₀ and D-GM₉₀, respectively). MRP intake produced, however, metabolic changes that decreased bone calcium, accumulating compensatorily in other organs.

(Nutr Hosp 2005, 20:70-76)

Key words: *Maillard's reaction products, calcium, bioavailability, bone.*

Introducción

El calcio es el catión más abundante, así como el quinto elemento más común en el organismo humano. Es, junto con la proteína, el elemento estructural más importante, participando, combinado con el fósforo, en la formación del hueso y el diente (más del 99% del Ca total corporal se encuentra en el esqueleto). Así, el desarrollo y mantenimiento del hueso es el mayor determinante de las necesidades de Ca¹. Además, interviene en multitud de funciones, como la conducción nerviosa, la contracción muscular, la coagulación sanguínea, la permeabilidad e integridad de las membranas celulares, las secreciones glandulares, etc.²⁻⁵. Debido a la importancia de todos estos aspectos, es de enorme interés identificar factores que puedan afectar la disponibilidad del calcio en la dieta, modificando su utilización y estatus nutritivo.

La reacción de Maillard, que se origina entre el grupo amino de un aminoácido y el grupo carbonilo de un azúcar reductor, es una de las reacciones, favorecidas por el calor, más típicas en los alimentos, aunque también ha sido observada en sistemas que no estaban expuestos a calentamiento, como es el caso de los productos almacenados a bajas temperaturas para su mejor conservación. Incluso se ha detectado en los organismos vivos, en los que se la relaciona directamente con los procesos de envejecimiento y con las complicaciones de la diabetes⁶. Las características de estos productos, así como la tasa de pardeamiento que llegan a alcanzar, dependen de varios factores, como la naturaleza y la razón molar de los reactantes, contenido de humedad, pH y temperatura, entre otros⁹.

La consecuencia nutritiva más significativa de la reacción de Maillard es la modificación de la proteína de la dieta, siendo la lisina el aminoácido más afectado⁸, aunque muchos otros pueden verse involucrados. La participación de la metionina resulta interesante, debido a que los aminoácidos azufrados suelen ser limitantes en muchas proteínas alimentarias, y a la posible toxicidad de los productos de la reacción de Maillard (PRM) formados con ella⁹.

El efecto de los PRM sobre la biodisponibilidad mineral se atribuye a su comportamiento como agentes quelantes de metales. Rendleman (1987)¹⁰ puso de manifiesto la importancia de estos productos en la quelación de iones metálicos en alimentos, al observar, en tostadas elaboradas con leche, una mayor capacidad para unir al Ca y al Cu respecto a las tostadas convencionales. Además, encontró una considerable unión al Ca en los pigmentos pardos del café. Sin embargo, algunos autores han observado que compuestos tempranos de la reacción de Maillard, como la fructosil-lisina, no muestran una unión significativa con el Ca, sugiriendo que el mineral se acompleja preferentemente con los PRM de mayor peso molecular¹¹.

Actualmente, parece haber quedado bien establecida la absorción intestinal de algunos PRM solubles de

bajo peso molecular¹². Se ha descrito que productos de la reacción más avanzados y con mayor peso molecular afectan la excreción y la absorción mineral¹³. En este sentido, ensayos llevados a cabo en ratas alimentadas con dietas adicionadas de mezclas calentadas de glucosa-glicina o xilosa-lisina mostraron un incremento de la digestibilidad del calcio, aunque también de su excreción urinaria¹⁴. En estudios posteriores, realizados también con PRM procedentes del sistema glucosa-glicina, no se puso de manifiesto efecto alguno sobre la digestibilidad del mineral cuando se trataba de ratas holoxénicas¹⁵. O'Brien y col. (1994)¹⁶, alimentando ratas con una dieta adicionada de un 0,5% de PRM del sistema glucosa-glutamato monosódico no observaron ningún efecto negativo sobre el balance de calcio. Otros estudios realizados usando como alimento leches infantiles en polvo o esterilizadas en botella evidenciaron que, aunque el calcio de las fórmulas esterilizadas en botella era disponible *in vitro*, era pobremente utilizado por las ratas recién nacidas. Los autores sugieren que este resultado podría explicarse por la interacción del calcio y la lactulosa y por la presencia de PRM avanzados, no absorbibles¹⁷.

Ya que muchos aspectos de la influencia de los PRM sobre la utilización del calcio de la dieta están aún por dilucidar, y debido al abundante consumo de estos productos en la dieta habitual humana, en el presente trabajo nos propusimos estudiar el efecto de los PRM sobre ciertos aspectos de la disponibilidad del Ca *in vitro* e *in vivo*.

Material y métodos

Preparación de las muestras

Las muestras se prepararon utilizando glucosa (Merck, Darmstad, Alemania), lisina y metionina (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., U.S.A.). Mezclas equimolares de glucosa y lisina-HCl (muestra GL) o glucosa y metionina (muestra GM) (ambas con 40% de humedad) fueron calentadas en un horno (Selecta 2000210, Barcelona, España) a 150° C durante 90 min. (muestras GL₉₀ y GM₉₀, respectivamente), utilizando recipientes abiertos. Tras el calentamiento la reacción se detuvo como se describe en Delgado-Andrade (2002)¹⁸. El producto obtenido se extrajo con agua desmineralizada (Milli-Q Ultrapure Water System, Millipore Corp., Bedford, Mass., U.S.A.), se congeló a -20° C, se liofilizó (FTS System, INC., TDS-3, New York, U.S.A.) y se conservó en bolsas de polietileno a 4° C con silicagel hasta el momento de su utilización en los ensayos *in vitro* e *in vivo*.

El desarrollo del pardeamiento durante el tratamiento térmico se realizó mediante la medida de la absorbancia a 420 nm¹⁹ en un espectrofotómetro u.v./visible Milton Roy Spectronic-1201 (Rochester, N. Y., U.S.A.).

Ensayo de solubilidad in vitro

100 mg de cada muestra (GL, GL₉₀; GM, GM₉₀) fueron individualmente suspendidos en un volumen final de 10 ml de una solución 3,75 mM de Ca. Para semejar las condiciones intestinales, el pH y la fuerza iónica fueron ajustados en las soluciones que contenían las muestras a 6,5-7 y 0,165, respectivamente, usando NaOH 4N y KCl 1,65M¹⁰. Las soluciones fueron agitadas en baño a 25° C durante 2 h y centrifugadas a 8.000 r.p.m. (Hettinch Zentrifugen, Universal 30FR D-78532 Tuttlingen) otras 2 h. Tras la centrifugación, se midió el contenido de Ca en las fracciones obtenidas. Los porcentajes de Ca soluble y precipitado fueron calculados a partir de la concentración inicial de Ca.

Preparación de las dietas

La dieta AIG-93G para ratas de laboratorio²⁰ fue utilizada como control (D-C). Las muestras GL₉₀ y GM₉₀ fueron individualmente adicionadas a la dieta AIN-93G en una proporción final del 3%, resultando las dietas D-GL₉₀ y D-GM₉₀ respectivamente.

Las tres dietas fueron analizadas en cuanto a su contenido en nutrientes y no se encontraron diferencias significativas entre ellas. El contenido medio en nutrientes fue el siguiente (media ± desviación estándar): humedad (%) 8,01 ± 0,44, N₂ (g/kg) 29,07 ± 0,17, grasa (g/kg) 69,43 ± 0,54 y Ca (g/kg) 4,80 ± 0,27.

Ensayo biológico

Treinta ratas Wistar recién destetadas con peso 41,7 ± 0,4 (media ± error estándar) fueron situadas individualmente en jaulas metabólicas en una habitación de ambiente controlado que se mantuvo a 20-22° C, con un ciclo de luz-oscuridad de 12h y 55-70% de humedad. Los animales fueron distribuidos en tres grupos de diez ratas (5 hembras y 5 machos) y se les asignó uno de los tratamientos dietéticos. Los grupos se denominaron C (control), GL₉₀ y GM₉₀. Las ratas consumieron las distintas dietas y agua desmineralizada *ad libitum*. El ensayo comenzó con una etapa preliminar de 14 días durante la que se monitorizó la ingesta sólida y el peso, seguida de un segundo período de 7 días en el que se realizó el balance de Ca, mediante la recogida de heces y orina, controlándose igualmente ingesta y peso. Las heces se pesaron antes de su liofilización y fueron posteriormente homogenizadas. La orina se recogió sobre HCl 0,5% (vol/vol), se filtró (Papel de filtro Whatman n.º 40, exento de cenizas, Whatman, Inglaterra) y se diluyó hasta un volumen apropiado. Para controlar en la medida de lo posible la contaminación ambiental durante la recogida de las excretas, se manipularon jaulas vacías del mismo modo para ser utilizadas como blancos.

El día 21 los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico (5 mg/100 g peso) (Laboratorios Abbott, Granada, España) y sacrificados por extracción total de la sangre mediante la canulación de la arteria aorta (según protocolo aprobado por el U.S. Dept. of Agriculture, Health and Human Service y por The Institutional Care and Use Committee). La sangre fue centrifugada a 1700 × g durante 10 minutos para la obtención de suero. Se extrajeron el hígado y fémur que, junto con el suero, fueron congelados a -20° C hasta el momento del análisis de calcio.

Todo el procedimiento experimental desarrollado en este estudio se realizó de acuerdo a la actual regulación europea para animales de laboratorio.

Técnicas analíticas

Alícuotas de heces y dietas fueron totalmente digeridas por la adición de HNO₃ y HClO₄ concentrado y por calentamiento a altas temperaturas en un baño de arena. Los órganos fueron digeridos por vía seca en un horno muffle (Selecta, Mod. 366, Barcelona, España) a 450° C hasta la obtención de cenizas blancas, que fueron disueltas con HCl/HClO₄/H₂O (1:1:2) (Suprapur, Merck, Darmstadt, Alemania). Todas las muestras fueron diluidas con agua Milli-Q (Milli-Q Ultrapure Water System, Millipore Corp. Bedford, MA) hasta un volumen adecuado para su medida.

La concentración de Ca en la orina y suero fue determinada directamente en la dilución adecuada para cada muestra.

El análisis de calcio se llevó a cabo en todas las muestras mediante la técnica de espectrofotometría de absorción atómica a la llama en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Analyst 700 (Norwalk, Conn., U.S.A.). Se prepararon soluciones estándar de Ca a partir de una solución stock Tritisol (Cl₂Ca en 6,5% HCl, 1.000 mg Ca, Merck). Se adicionó cloruro de lantano (Merck) a las muestras y a los estándares (0,3%) con el fin de eliminar interferencias.

Mezclas representativas de heces, orina y dieta fueron usadas como control interno para comprobar la precisión. El coeficiente de variación inter ensayo para el calcio fue 0,85% en heces, 0,95% en orina y 2,07% en la dieta. Se utilizó polvo de leche (material de referencia certificado CRM 063; Community Bureau of Reference, Bruselas, Bélgica) para cuantificar la exactitud, conduciendo a un valor de 13,48 ± 0,04 mg/g de Ca (media ± desviación estándar; valor certificado: 13,49 ± 0,10 mg/g).

Todo el material utilizado a lo largo de los experimentos fue lavado con HNO₃ 10N y se utilizó agua Milli-Q sin excepciones.

Los siguientes índices fueron calculados utilizando los datos obtenidos de la ingesta y la excreción de Ca en heces y orina durante la última semana del ensayo: retención aparente o balance (Ca ingerido - Ca fecal - Ca urinario); eficacia de retención (%R/A) = retención

aparente / Ca ingerido - Ca fecal $\times$ 100; y eficacia de utilización o biodisponibilidad (%R/I) retención aparente / Ca ingerido $\times$ 100.

Tratamiento estadístico

Los resultados de la solubilidad del Ca *in vitro*, del balance de Ca y de la concentración del mismo en los distintos órganos fueron analizados mediante un Anova de una vía y seguidos de un test de Duncan para comparar medias que mostraran diferencias significativas ($p < 0,05$).

Resultados y discusión

Ensayo de solubilidad *in vitro*

Puesto que los PRM pueden afectar la disponibilidad del Ca a través de modificaciones en su “especiación”, es decir, en su forma físico-química, lo primero que ha de tenerse en cuenta es el estado inicial (soluble o precipitado) del elemento en la solución de partida, cuya concentración era 3,75 mM Ca, en ausencia de muestra y bajo las mismas condiciones de pH y fuerza iónica. De esta forma, se obtuvo que un $93,6 \pm 6,50\%$ quedaba soluble y que el $7,02 \pm 4,95\%$ precipitaba. Al incluir la muestra GL en la solución cálcica no se observó cambio significativo en la solubilidad del elemento (tabla I), ya que prácticamente se encontraba todo soluble. Este hecho concuerda con las observaciones de Irving (1973)²¹, cuando señala que el efecto estimulador del aminoácido sobre la absorción del Ca no está ligado a la formación de complejos con el mismo. En el caso de la muestra GL₉₀ (tabla I), su presencia en la solución tampoco indujo modificación cuantitativa del Ca soluble, aunque el porcentaje de Ca precipitado fue significativamente superior.

Tabla I
Porcentaje de calcio soluble y precipitado en presencia de las distintas muestras

Muestra	Ca soluble (%)	Ca precipitado (%)
GL	$98,7 \pm 0,01$	$2,1 \pm 0,10^a$
GL ₉₀	$94,4 \pm 1,07$	$3,6 \pm 0,23^b$
GM	$94,2 \pm 0,87$	$1,7 \pm 0,15^a$
GM ₉₀	$95,5 \pm 1,19$	$2,9 \pm 0,32^b$

GL: mezcla glucosa-lisina cruda; GL₉₀: mezcla glucosa-lisina calentada a 150° C durante 90 minutos; GM: mezcla glucosa-metionina cruda; GM₉₀: mezcla glucosa-metionina calentada a 150° C durante 90 minutos. Los valores representan la media $\pm$ DS de seis determinaciones. Superíndices distintos dentro de la misma columna indican diferencias significativas para cada una de las mezclas ($p < 0,05$, ANOVA de una vía, test de Duncan).

Tabla II
Balance de calcio en ratas alimentadas con las distintas dietas

Grupo	Ca mg/día	
	Ingerido	Retenido
C	$63,3 \pm 3,12$	$36,7 \pm 2,31$
GL ₉₀	$60,4 \pm 3,31$	$35,4 \pm 2,95$
GM ₉₀	$61,5 \pm 3,17$	$39,5 \pm 2,70$

C: ratas alimentadas con la dieta AIN-93G; GL₉₀: ratas alimentadas con la dieta D-GL₉₀; GM₉₀: ratas alimentadas con la dieta D-GM₉₀. Los valores representan la media $\pm$ ES de 10 animales. No se encontraron diferencias significativas en ningún caso ($p < 0,05$, ANOVA de una vía, test de Duncan).

Tampoco se manifestó variación en la solubilidad del mineral debida a la inclusión de la muestra GM en la solución de Ca, ni por la inclusión de la muestra GM₉₀, caso en el que sólo se observó un incremento leve, aunque significativo, de la fracción precipitada.

A pesar de que Rendleman ya en 1987 señalaba la unión del Ca a melanoidinas insolubles procedentes de otros reactantes, con posibilidad de uniones variables según estos últimos, nuestros resultados sugieren una unión inferior con las melanoidinas insolubles formadas. Los datos obtenidos concuerdan con los resultados del mismo autor al señalar que los pigmentos pardos del café tienen muy baja afinidad por el Ca, ya que su precipitación sólo se origina a concentraciones muy altas del catión, que no eran las de nuestro ensayo. En la misma línea algunos autores han señalado que la afinidad de estos compuestos para unir distintos minerales no está bien definida, aunque sugieren un orden en el que el Ca ocuparía el último lugar, precedido del Mg¹¹.

Ensayo biológico

La ingesta cálcica no fue diferente significativamente en ningún grupo (tabla II). Por su previsible capacidad para fijar al Ca¹⁰, se sugería que los productos de la reacción de Maillard podrían afectar su absorción ya que, por una parte, los compuestos insolubles o solubles de elevado peso molecular, excretados totalmente vía fecal²², podrían entorpecer su absorción, mientras que la unión a premelanoidinas absorbibles favorecería su eliminación en la orina¹⁶. La bibliografía sólo señala disminuciones reales del Ca absorbido en ensayos con proteínas calentadas en los que se produce también depresión de la ingesta, que se convierte en el principal determinante del menor aporte cálcico al organismo, ya que, en ocasiones, la digestibilidad del mismo se halla aumentada^{17,23}.

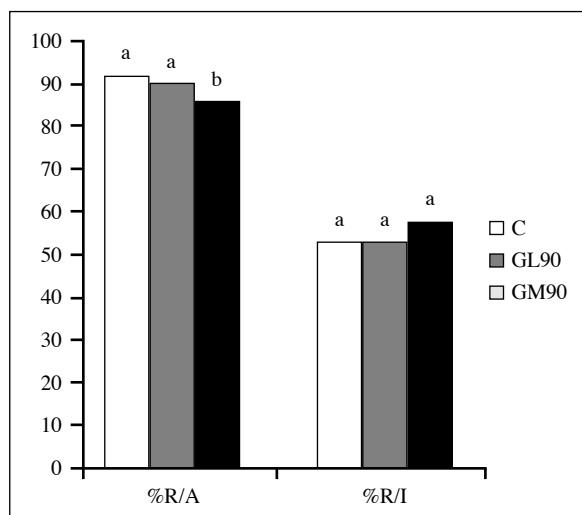


Fig. 1.—Índices biológicos en ratas alimentadas con las distintas dietas. I: calcio ingerido; A: calcio absorbido; R: calcio retenido; C: ratas alimentadas con la dieta AIN-93G; GL₉₀: ratas alimentadas con la dieta D-GL₉₀; GM₉₀: ratas alimentadas con la dieta D-GM₉₀. Letras distintas indican diferencias significativas entre los distintos grupos ($p < 0,05$, ANOVA de una vía, test de Duncan).

Aumentos en la excreción urinaria de Ca se han relacionado con el consumo de dietas ricas en proteína, fundamentalmente carne²⁴, dependientes en gran medida de su contenido en aminoácidos azufrados^{25,26}, o con dietas suplementadas con metionina²⁷. Parece que un incremento en la filtración de SO₄²⁻ es pobremente reabsorbido²⁸ y puede afectar negativamente la reabsorción del Ca filtrado, bien haciendo más electronegativo el lumen tubular o aumentando la fracción acomplejada de Ca filtrado²⁹. Según los últimos autores, la hiperexcreción cálcica en la orina sería proporcional al contenido en azufre de la dieta, y ello explicaría que en nuestros ensayos la metionina residual y, posiblemente, también sus productos de Maillard, si de alguna manera se metabolizan y eliminan³⁰, contribuyeran al incremento del Ca urinario¹⁸. En consecuencia, en el grupo GM₉₀ disminuyó la eficacia con la que el Ca se utilizó a nivel metabólico, cuyo coeficiente, %R/A (fig. 1), descendió leve pero significativamente, poniendo de manifiesto una vez más la importancia del aminoácido participante en los productos formados y en sus consecuencias fisiológicas³¹.

A pesar de lo expuesto, los cambios en la excreción del Ca urinario fueron cuantitativamente pequeños y compensados parcialmente por la absorción¹⁸, de manera que no se llegó a afectar el balance cálcico, similar en todos los grupos (tabla II). Estos resultados concuerdan con otras observaciones de hipercalcemia acompañadas de retenciones estables tanto con el consumo de compuestos pardos^{16,32} como por el de alimentos hiperproteicos ricos en aminoácidos azufrados, si bien con estos últimos resultó más frecuente el deterioro del Ca corporal³³.

De forma global, el Ca se utilizó en la última semana de balance con una eficacia similar en todos los grupos (fig. 1). Aún así, no puede concluirse de este trabajo que la ingesta de tales productos no haya afectado en absoluto la utilización nutritiva del catión ni su metabolismo, ya que la distribución del calcio corporal parece que sí se vio modificada por el consumo de todos los productos ensayados (tabla III). De este modo, se indujo una redistribución anormal del elemento hacia órganos no específicos, como el hígado, en detrimento de su almacén natural, el hueso.

Como era de esperar, la calcemia permaneció estable, de acuerdo con lo observado por O'Brien y Walker (1988)³⁴ a dosis mucho más elevadas de ingesta de productos pardos. Sorprendentemente, el Ca se acumuló en el hígado de los animales que ingirieron los PRM (tabla III). Nada similar se ha encontrado en la bibliografía como consecuencia del consumo de PRM, sólo cabe recordar la acumulación preferencial de estos compuestos en este órgano^{30,8} y sugerir que, de alguna forma, ello pudo mediar el depósito del elemento.

Sin duda, los efectos que merecen mayor atención son los ocurridos a nivel óseo (tabla III). Los fémures de las ratas que consumieron los derivados pardos contenían menos Ca, lo que no fue sólo producto del menor peso femoral, ya que en el grupo de glucosa-lisina calentada los pesos eran similares a los de las ratas controles, en las que, además, no se encontró la correlación peso de fémur-contenido cálcico, que sí se detectó en las demás. Por tanto, debieron existir mecanismos adicionales que hicieron disminuir la concen-

Tabla III
Contenido y concentración de calcio en hígado, fémur y suero de ratas alimentadas con las distintas dietas

	Grupos		
	C	GL ₉₀	GM ₉₀
Hígado			
Peso (g)	6,79 ± 0,62	6,02 ± 0,51	6,69 ± 0,57
Ca (mg)	0,62 ± 0,04	0,76 ± 0,09	0,78 ± 0,07
Ca (mg/g)	0,09 ± 0,01 ^a	0,13 ± 0,01 ^b	0,12 ± 0,01 ^b
Fémur			
Peso (g)	0,25 ± 0,01 ^a	0,22 ± 0,01 ^{ab}	0,22 ± 0,02 ^b
Ca (mg)	50,1 ± 1,79 ^a	40,2 ± 1,59 ^b	39,1 ± 2,73 ^b
Ca (mg/g)	198 ± 8,28 ^a	181 ± 3,22 ^b	181 ± 1,97 ^b
Suero			
Ca (mg/dl)	11,8 ± 0,44	10,7 ± 0,58	11,6 ± 0,32

C: ratas alimentadas con la dieta AIN-93G; GL₉₀: ratas alimentadas con la dieta GL₉₀-D; GM₉₀: ratas alimentadas con la dieta GM₉₀-D. Los valores representan la media ± ES de 10 animales. Superíndices distintos en la misma fila indican diferencias significativas entre los distintos grupos ($p < 0,05$, ANOVA de una vía, test de Duncan).

tracción cálcica ósea y que parecen estar relacionados con el consumo de los PRM, sin depender del tipo de aminoácido que intervino en la mezcla, ni del Ca retenido.

Describe una reducción del hueso en animales que consumieron alimentos pardos³⁵, así como menores pesos, cenizas y contenido cálcico de huesos de ratas alimentadas con dietas cuya proteína, caseína, había sido dañada por el calor, afectándose también, en alguna cuantía, la concentración de Ca óseo²³.

Ciertas observaciones que, de alguna forma, podrían estar relacionadas con los efectos de los PRM, sin depender del tipo de aminoácido que intervino en la mezcla ni del Ca retenido.

La bibliografía científica describe una reducción de la fuerza del hueso en animales que consumieron alimentos pardos³⁵, así como menores pesos, cenizas y contenido cálcico de huesos de ratas alimentadas con dietas cuya proteína, caseína, había sido dañada por el calor, afectándose también, en alguna cuantía, la concentración de Ca óseo²³.

Por último, deben señalarse ciertas observaciones que, de alguna forma, podrían estar relacionadas con los efectos de los PRM sobre el hueso. El colágeno es una proteína de vida media larga, de lento recambio, por lo que resulta muy susceptible a la glicación *in vivo*³⁶. Según los estudios de varios autores^{37,38}, el colágeno epitelial parece ser un tejido especialmente apropiado para el acúmulo de productos de Maillard. Prueba de ello es el aislamiento de histidino-alanina y lisino-alanina en matrices de colágeno óseo calcificadas^{39,40}. Además, actualmente se piensa que la participación de azúcares derivados de glicosilaciones no enzimáticas en el entrecruzamiento de la matriz proteica podría relacionarse con el envejecimiento^{41,42}, frecuentemente asociado con los fenómenos osteoporóticos⁴³. De hecho, la formación de productos avanzados de la glicosilación origina cambios bioquímicos y fisiológicos en el tejido conectivo³⁶. Aunque nosotros no hemos comprobado la existencia de tales compuestos en el hueso, sugerimos la posible participación de estos cambios en las modificaciones observadas en la calcificación ósea. En este sentido, en las investigaciones más recientes se discute si los productos pardos exógenos son sinérgicos o antagónicos con sus análogos producidos endógenamente.

En resumen, puede decirse que el consumo de estos derivados del calentamiento de las mezclas de glucosa-lisina y glucosa-metionina no modificó de forma notable la disponibilidad del Ca, ya que su presencia no modificó la solubilidad del elemento en una proporción apreciable. No se alteró tampoco la eficacia en la utilización global del Ca, esto es, su biodisponibilidad. Sin embargo, tras su ingesta en la dieta parecieron manifestarse cambios metabólicos que afectaron negativamente la mineralización ósea y ocasionaron acúmulos tisulares anormales del nutriente, lo que, a largo plazo, podría desembocar en consecuencias negativas para la salud.

Referencias

1. Cashman KD, Flynn A: Optimal nutrition: calcium, magnesium and phosphorus. *Proc Nut Soc* 1999, 58:477-487.
2. Krane SN: Calcium phosphatase and magnesium. En Rasmussen H (ed.): *The International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Pergamon Press, London, vol. I, 1970:19-59.
3. Robertson WG: Chemistry and biochemistry of calcium. En Nordin (ed.): *Calcium in Human Biology*. B.E.C. International Life Science Institute. London. Springer-Verlag, 1988:1-25.
4. Favus, MJ: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 2nd edition. Ed.: Favus, M. J. Raven Press, New York, 1993.
5. Instituto de Medicina: Dietary reference intakes: calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D and fluoride. National Academy Press, Washington D. C., 1997.
6. Ledl F: Chemical pathways of the Maillard Reaction. En Finot PA, Aeschbacher HU, Hurrell RF y Liardon R (eds.): *The Maillard Reaction in Food Processing, Human Nutrition and Physiology*. Advances in Life Science, Birkhäuser, Verlag, Switzerland, 1990:345-353.
7. Kato Y, Matsuda T, Kato N, Nakamura R: Maillard Reaction of disaccharides with protein: suppressive effect of non reducing end pyranoside groups on browning and protein polymerization. *J Agr Food Chem* 1989, 37:1077-1081.
8. O'Brien J, Morrissey PA: Nutritional and Toxicological aspects of Maillard Browning reaction in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1989, 28:211-248.
9. Benevenga NJ, Steele D: Adverse effects of excessive consumption of amino acids. *Ann Rev Nutr* 1984, 4:157-181.
10. Rendleman JA: Complexation of calcium by the melanoidin and its role in determining bioavailability. *J Food Sci* 1987, 6:52:1699-1705.
11. O'Brien J, Morrissey PA: Metal ion complexation by products of the Maillard Reaction. *Food Chem* 1997, 58:17-27.
12. Faist V, Erbersdobler HF: Metabolic transit and in vivo effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard Reaction. *Ann Nutr Metab* 2001, 45:1-12.
13. Furniss DE, Vuichoud J, Finot PA, Hurrell RF: The effect of Maillard Reaction Products on Zinc Metabolism in the rat. *Brit J Nutr* 1989, 62:739-749.
14. Adrian J, Boisselot-Lefebvres J: Efficiency of various B vitamins in zein base diets. *Int Z Vitam Ernahrungsforsch Beih* 1977, 47:1,32-9.
15. Andrieux C, Saquet E: Effects of Maillard's reaction products on apparent mineral absorption in different parts of the digestive tract. The role of microflora. *Reprod Nutr Develop* 1984, 23:379-386.
16. O'Brien J, Morrissey PA, Flynn A: Alterations of Maillard metabolism and secondary pathology in rats fed Maillard reaction products. En Labuza TP, Reineccius GA, Monnier V, O'Brien J, Baines J (eds.): *Maillard Reaction in Chemistry, Food and Health*. 1994:397-401.
17. Sarriá B, López-Fandino R, Vaquero MP: Does processing of a powder or in-bottle-sterilized liquid infant formula affect calcium bioavailability? *Nutrition* 2001, 17:326-331.
18. Delgado-Andrade: Reacción de Maillard: Influencia sobre la biodisponibilidad mineral. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Delgado-Andrade, Granada, España, 2002.
19. Friedman M, Molnar-Perl I: Inhibition of browning by sulfur amino acids. 1. Heated amino acid-glucose systems. *J Agric Food Chem* 1990, 38:1642-1647.
20. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC: 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, 123:1939-1951.
21. Irving JT: *Calcium and Phosphorus Metabolism*. Academy Press, New York, 1973, 25.
22. Finot PA: Metabolism and Physiological effects of Maillard Reaction Products (MRP). En Finot PA, Aeschbacher HU, Hurrell RF, Liardon R (eds.): *The Maillard Reaction in Food Processing, Human Nutrition and Physiology*. Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, 1990:259-272.

23. Yuan YV, Kitts DD: Calcium absorption and bone utilization in spontaneously hypertensive rats fed on native and heat-damaged casein and soya-bean protein. *Br J Nutr* 1994, 71,4:583-603.
24. Whiting SJ, Draper HH: The role of sulfate in the calciuria of high protein diets in adult rats. *J Nutr* 1980, 110:212-217.
25. Singh PP, Hussain F, Gupta RC, Pendse AK, Raj-Kiran, R-G: Effect of dietary methionine and inorganic sulfate with and without calcium supplementation on urinary calcium excretion of guinea pigs (*Calvia porcellus*). *Indian Exp Biol* 1993, 31(11):96-97.
26. Block GD, Wood RJ, Allen LH: A comparison of the effects of feeding sulfur amino acids and protein on urine calcium in man. *Am J Clin Nutr* 1980, 33:2128-2135.
27. Wang XB, Zhao XH: The effect of dietary sulfur-containing amino acids on calcium excretion. *Adv Exp Med Biol* 1998;442495-442499.
28. Zemel MB: Calcium utilization: effect of varying level and source of dietary protein. *Am J Clin Nutr* 1988, 48:880-883.
29. Shuette SA, Zemel MB, Linkswiler HM: Studies on the mechanism of protein-induced hypercalciuria in older men and women. *J Nutr* 1980, 110:305-315.
30. Homma S, Fujimaki M: Growth response of rats fed a diet containing nondialyzable melanoidins. *Prog Food Nutr Sci* 1981, 5:209.
31. Abu-Dweih BM, Tukan SK, Takruri HR: The effect of browning intensity on the protein quality of qurshallah. *Int J Food Sci Nutr* 2000, 6:483-488.
32. Seiquer I, Aspe T, Vaquero P, Navarro: Effects of heat treatment of casein in the presence of reducing sugars on calcium bioavailability: in vitro and in vivo assays. *J Agr Food Chem* 2001, 49(2):1049-1055.
33. Lotspeich WD: Renal tubular absorption of inorganic sulfate in the normal dog. *Am J Physiol* 1974, 151:311-318.
34. O'Brien J, Walker R: Toxicological effects of dietary Maillard Reaction Products in the rat. *Food Chem Toxicol* 1988, 26(9):775-783.
35. Gregor JL, Emery SM: Mineral metabolism and bone strenght of rats fed coffee and decaffeinated coffee. *J Agric Food Chem* 1987, 35:551-556.
36. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G: An in vivo study on the role of metal catalyzed oxidation in glycation and crosslinking of collagen. *Mol Cell Biochem* 1999:257-263.
37. Dunn JA, Dyer DG, Knecht KJ, Thorpe SR, McCance DR, Bailie K, Silvestri G, Lyons TJ, Baynes JW: En Finot PA, Aeschbacher HV, Hurrell RF, Liardon R (ed.): *Maillard reaction in Food Processing. Human Nutrition and Physiology*. Advances in life Sciences. Birkhäuser, Verlag, 1990:425-430.
38. Abraham E, Tsai C, Abraham A, Swamy M: Formation of early and advanced glycation products of lens crystallins with erythrose, ribose and glucose. En Finot PA, Aeschbacher HV, Hurrell RF, Liardon R (eds.): *Maillard reaction in Food Processing. Human Nutrition and Physiology*. Advances in life Sciences. Birkhäuser, Verlag, 1990:437-442.
39. Fujimoto D, Hiram M, Iwashita T: Histidinoalanine, a new crosslinking amino acid, in calcified tissue collagen. *Biochem Biophys Res Commun* 1982a:104,1102.
40. Fujimoto D, Hiram M, Iwashita T: Occurrence of lysinoalanine in calcified tissue collagen. *Biochem Biophys Res Commun* 1982b:103,1378.
41. Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RM, Miyata S, Grandhee S, Odetti P, Ibrahim SA: Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging and uremia. *Diabetes* 1992:41,36.
42. Reiser K: Nonenzymatic glycation of collagen in aging and diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991, 196,17.
43. Wood RJ: Searching for the determinants of intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 2000, 72:675-676.

NECROLÓGICA

Peter Fürst

El pasado día 11 de Diciembre falleció el Prof. Peter Fürst, uno de los científicos más insignes en el campo de la nutrición artificial y muy conocido en nuestro país, no sólo por sus publicaciones originales sino por la frecuencia en que nos ha visitado y participado en eventos científicos.

Fürst había nacido en Budapest, donde estudió Medicina.

En 1956, como consecuencia de su participación activa en las revueltas políticas húngaras, buscó asilo político en Austria y posteriormente emigró a Suecia, donde terminó los estudios de Medicina y a continuación estudió Bioquímica. En este país ocupó diversos cargos científicos, llegando a ser Director del Laboratorio de Investigación Metabólica del Hospital Saint Erik de Estocolmo desde 1972 a 1981. Posteriormente se trasladó a Stuttgart (Alemania) donde fue, entre otras cosas, catedrático y jefe del Departamento del Instituto de Química Biológica y Nutrición de la Universidad de Hohenheim.

Fürst trabajó en múltiples campos relacionados con la Nutrición, fundamentalmente en el metabolismo de aminoácidos y péptidos, carnitina, fosfolípidos, eicosanoides, calorimetría, nutracéuticos, radicales libres y otras sustancias. Fürst era uno de los mayores expertos mundiales en el estudio y desarrollo de la glutamina.



Peter Fürst en el Congreso de SENPE celebrado en León en 2002.

La lista de sus publicaciones científicas alcanza el medio millar y como viajero infatigable que era, recorrió el mundo entero impartiendo docencia.

Ha recibido múltiples honores y distinciones y ha sido profesor visitante en diversas universidades prestigiosas de los cinco continentes. Participó activamente en la fundación de ESPEN y contribuyó desde distintas posiciones al desarrollo de la sociedad. Fürst era miembro del comité editorial de veinte revistas relacionadas con la Nutrición, entre las que se incluyen JPEN, Clinical Nutrition y Nu-

trition. A España vino muchas veces. Su última visita fue para participar activamente en el Congreso Nacional de la SENPE que se celebró en León en 2002.

Fürst deja mujer y tres hijos.

Nuestras condolencias a Gabi, su esposa, y a sus hijos.

Descanse en paz, Peter Fürst.

Jesús Culebras

*Presidente de Honor de la SENPE
Director de Nutrición Hospitalaria*

* * *

THE LEGACY OF PROFESSOR PETER FÜRST FOR LATIN AMERICA

Peter Fürst first visit to São Paulo was for the Brazilian Congress of Parenteral and Enteral Nutrition in 1991.

After that I had many more opportunities to share the pleasure of his company and learn with him how

to think and to evaluate people, science, arts and gastronomy.

But taking aside my personal relationship with Peter that undoubtedly was important for my own personal enrichment as a researcher and a person I would

► ► ►

► ► ►

like to reflect about his role in the development of Clinical Nutrition in Latin America.

Without incurring in mistake we can say that Brazil, in particular, but also many Latin America countries were brought to the international scenario of clinical nutrition thanks to Peter enthusiasm and more that everything his deep believe in diversity of minds and capacity to find the best in people.

In many Europeans and Americans forums Peter was a permanent fighter for the Latin Americans. He was always looking after the opening of opportunities for us in congresses, courses, papers and other positions.

In spite of his hectic schedule of work and commitments he never refused an invitation to travel to Latin America to deliver his always enlightening lectures. At our countries he was always ready to visit laboratories and to discuss research and science with young scientists looking for ways to collaborate and stimulate research.

The result of his commitment to Latin America can be measured by many papers published with his co-

llaboration and a clear grow of physicians interested in clinical nutrition research.

Peter always had a nice word for the young researcher. In the beginning of 2004 he came to visit my lab at the University of Sao Paulo Medical School and he spend long hours discussing methods and science with young students and researchers. I will never forget his attentive look and smile talking to those students.

Peter Fürst legacy for us will be always in our mind. We will remember him by his deep scientific honesty and fierce perseverance, a permanent drive to educate, a kind gentleman full of courtesy and love for living.

I am sure that in Latin America his legacy will continue to stimulate us to promote and research in the field of clinical nutrition that he loved so much

Dan Waitzberg MD, PhD
Editor Latino Americano
Nutrición Hospitalaria

NOTICIAS

XI JORNADAS DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA Y VI FORMACIÓN CONTINUADA EN CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MALAGA

Homenaje al Profesor Agustín de la Fuente Perucho

CIRUGÍA DE LA OBESIDAD: CÓMO MEJORAR LOS RESULTADOS

Málaga, 16 a 18 de marzo de 2005
Aula Magna de la Facultad de Medicina

Organizadores: Profesores M. García-Caballero y M. Morell

E-mail: gcaballe@uma.es

web: <http://www.uma.es/jorncongr/cirugiadelaobesidad>