

Simposio I. Avances en el manejo del sobrepeso y de la obesidad

Efectos de la suplementación con ácido linoleico conjugado sobre parámetros relacionados con el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos

B. BONET SERRA***, A. QUINTANAR RIOJA*, M. VIANA ARRIBAS***

*Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. **Facultad de Medicina y *** Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo-Ceu. Madrid

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil constituye uno de los principales problemas sanitarios de los países occidentales, constituyendo una de las enfermedades con mayor prevalencia en nuestra sociedad⁽¹⁾ y, lo que tal vez sea más importante, es el hecho de que un porcentaje elevado de estos niños obesos serán adultos obesos⁽²⁾ y, por lo tanto, las alteraciones metabólicas y hormonales presentes en estos niños, presumiblemente se mantendrán durante muchos años. Asociadas a la obesidad se encuentran numerosas alteraciones metabólicas y hormonales, entre las que se incluyen elevación de los triglicéridos plasmáticos, disminución del colesterol de las HDL, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina⁽³⁾, conjunto de alteraciones que se han incluido en el denominado síndrome metabólico, proceso asociado con un elevado riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2⁽³⁾, dos de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países occidentales.

Recientemente se han incorporado en distintos productos alimentarios una mezcla de isómeros estructurales y geométricos del ácido linoleico conjugado (CLA), estos compuestos presentan efectos anti-inflamatorios; favorecen la reducción del peso corporal, así como la pérdida de

masa grasa⁽⁴⁻⁵⁾. También existen datos en animales experimentales que muestran que la administración de determinadas formas de CLA aumentan la sensibilidad a la insulina⁽⁶⁾, si bien estos resultados no han sido confirmados en humanos, donde los resultados han variado desde ausencia de efectos sobre la resistencia a la insulina a un aumento en la misma⁽⁷⁾, dependiendo dichas diferencias en parte a la mezcla de isómeros utilizada así como de las condiciones basales de los individuos estudiados^(7,8). No existen datos sobre los efectos del CLA en niños y adolescentes obesos, a pesar de ser una de las poblaciones que podrían obtener un mayor beneficio con la administración de productos dietéticos que faciliten la pérdida de peso y pudieran disminuir la resistencia a la insulina.

Es evidente que cualquier intervención, a través de cambios en la dieta que puedan modificar los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2, podrían tener una gran repercusión clínica. En el presente estudio quisimos determinar si la administración durante 16 semanas de 200 g de Naturlínea (3 g/d de -CLA) en adolescentes con obesidad y resistencia a la insulina favorece la pérdida de peso, mejora el perfil lipídico y aumenta la sensibilidad a la insulina.

Correspondencia: Dr. Bartolomé Bonet Serra. Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. C/Budapest 1. Alcorcón 28922, Madrid. Telf.: 621 95 86. Fax: 91 621 99 01
Correo electrónico: bbjbonet@fhacorcon.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se seleccionaron 42 pacientes obesos que eran seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica de la Fundación Hospital Alcorcón por obesidad, en todos ellos se excluyeron causas secundarias de obesidad. Todos los pacientes seleccionados participaban en terapia de grupo para el tratamiento de la obesidad; con dicha terapia, los niños y sus familias reciben charlas sobre dieta, ejercicio y sobre las trasgresiones dietéticas que conducen a la ganancia de peso. Todos los pacientes incluidos en el presente estudio tenían un índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 97% para su edad y sexo, por lo que podrían considerarse obesos. Se tomó como referencia las Curvas y Tablas de Crecimiento elaboradas por el Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbeago.

Los pacientes fueron divididos de forma aleatoria en dos grupos, uno recibió diariamente, durante 16 semanas, dos envases de 100 g de yogur suplementado con CLA (Naturlinea-yogour líquido); en este grupo se incluyeron 22 pacientes (13 niñas y 9 niños) y otro grupo recibió el mismo yogur sin ninguna suplementación (yogur líquido desnatado); en este grupo se incluyeron 19 pacientes (13 niñas y 6 niños).

Tanto el yogur suplementado con CLA como el que no poseía suplementación fueron entregados en envases similares, de forma que el paciente no sabía si estaba tomando CLA o placebo. Para asegurar la ingesta del yogur éste se entregó bisemanalmente a las diferentes familias que participaban en el estudio.

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

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un registro dietético y un cuestionario de actividad física al inicio del estudio (semana 0) y la última semana de recibir tratamiento (semana 16). También se realizaron tres extracciones de sangre. Una al comienzo del estudio y previo al inicio de la ingesta del yogur suplementado con CLA o sin la misma, la segunda extracción se realizó a las 16 semanas de haber iniciado el estudio, la semana previa a la finalización del tratamiento (semana 16) y, finalmente, se llevó a cabo una tercera extracción a las 16 semanas de haber finalizado la ingesta de CLA o placebo, es decir, a la semana 32 del estudio.

ANALÍTICA DE SANGRE

Las extracciones de sangre se llevaron a cabo tras 12 horas de ayuno. De cada paciente se obtuvieron dos muestras, una de 10 mL en EDTA (1 mg/mL de sangre) y otros 5 mL de sangre se obtuvieron en tubos sin ningún aditivo. La sangre fue centrifugada inmediatamente y el plasma almacenado a -40 °C en diferentes alícuotas, que fueron posteriormente utilizadas para la determinación de los diferentes parámetros metabólicos y hormonales.

La insulina y la adiponectina fueron determinadas utilizando ELISAS (Mercodia, Uppsala, Sweden) y la glucosa, el colesterol total, el colesterol de HDL y los triglicéridos, utilizando métodos colorimétricos *Glucose God-Pad Enzymatic Colorimetric test* (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) para la glucosa y *Enzymatic Trinder Method* (Menarini Diagnostics, Florence, Italy), para los triglicéridos y el colesterol. Para evitar la variabilidad entre los diferentes ensayos, todas las muestras fueron analizadas en el mismo ensayo. La resistencia a la insulina se calculó utilizando la fórmula HOMA (resistencia a la insulina = Glucosa x insulina/22,3).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan como la media (desviación estándar). Los efectos de la administración de CLA o del placebo se estudiaron comparando los valores hallados a las 16 semanas de haber iniciado el tratamiento con los valores observados antes del inicio del mismo o a las 16 semanas de haberlo finalizado, utilizando la T de Student pareada. También se compararon las diferencias de las medias en los diferentes puntos del estudio entre el grupo de niños que recibieron tratamiento con CLA y el grupo tratado con placebo, utilizando en este caso la T de Student para muestras independientes.

RESULTADOS

- **Parámetros antropométricos.** Como se pone de manifiesto en la tabla I, la edad y la distribución de sexos, el peso, la talla y el IMC de los pacientes tratados con CLA

TABLA I. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

	CLA			PLACEBO		
	0	16	32	0	16	32
Semanas						
Edad	13,2 ± 2,8			13,8 ± 1,7		
Sexo (H/M)	14/9			13/-		
Peso	78,5 ± 20	76,2 ± 20*	78,2 ± 21	80,3 ± 18	77,0 ± 17*	79,2 ± 18
Talla	158 ± 14	158 ± 14	160 ± 13**	159 ± 9	159 ± 9	161 ± 9*
IMC (kg/m ²)	30,6 ± 3,8	29,8 ± 4**	30,0 ± 4,5	31,2 ± 4,4	30,3 ± 4,2*	30,3 ± 4,7

*: muestra las diferencias entre el mismo grupo de pacientes con o sin tratamiento. *:p < 0,05; **: p < 0,01. +: muestra las diferencias entre el grupo tratado con CLA y los tratados con placebo en la misma semana del estudio. +: p < 0,05.

TABLA II. INGESTA CALÓRICA, PORCENTAJE EN LA DISTRIBUCIÓN DE CALORÍAS Y HORAS DE ACTIVIDAD FÍSICA REALIZADA DIARIAMENTE EN NIÑOS CON Y SIN TRATAMIENTO CON CLA

	CLA		PLACEBO	
	0	16	0	16
Semanas				
Energía	1996 ± 652	1.948 ± 386+	2.168 ± 583	2.233 ± 843
H. de C. (%)	38,0 ± 8	39,9 ± 7	37,9 ± 4	42,7 ± 7
Lípidos (%)	38,2 ± 10	40,0 ± 6	39,5 ± 4	38,2 ± 6
Proteínas (%)	18,7 ± 3	17,3 ± 3	17,1 ± 2	16,7 ± 3
Ejercicio/día (horas)	1,01 ± 1,2	0,84 ± 0,43	1,22 ± 0,7	1,27 ± 1,3

+: muestra las diferencias entre el grupo tratado con CLA y los tratados con placebo en la misma semana del estudio. +: p < 0,05.

fue similar a la que presentaba el grupo tratado con placebo. Con el tratamiento, se observó una disminución en el peso corporal y en el IMC, siendo esto un hecho común, tanto para los pacientes tratados con CLA, como en el grupo control (Tabla I).

La ingesta calórica, así como los porcentajes de calorías ingeridos en forma de hidratos de carbono, lípidos o proteínas, fue similar en ambos grupos (Tabla II), tanto antes del inicio del tratamiento (semana 0) como al finalizar el mismo (semana 16), si bien, al finalizar el estudio se observa una menor ingesta calórica en los pacientes tratados con CLA que en el grupo tratado con placebo. No se observan diferencias en la actividad física realizada entre ambos grupos (Tabla II), tanto al inicio del estudio, como durante el tratamiento con CLA.

- **Parámetros metabólicos y hormonales.** Durante el estudio no se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y colesterol en HDL entre los niños tratados con CLA o placebo (Tabla III), si bien los pacientes tratados con CLA presentaron unos niveles de triglicéridos en plasma ligeramente superiores a los del grupo control (Tabla III). También se observó una disminución en la concentración plasmática de colesterol en las HDL, siendo esto un fenómeno común en los pacientes tratados con CLA y con placebo (Tabla III). Al igual que sucede con los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, al inicio del estudio los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y adiponectina (datos no mostrados), así como el índice de resistencia a la insulina (HOMA), fueron similares en ambos grupos (Fig. 1). Sin embargo, destaca un comportamiento diferente con el tratamiento, ya que los pacientes que recibieron CLA mostraron una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y una reducción en el HOMA, efecto que no se observó en el grupo que recibió tratamiento con placebo (Fig. 1).

DISCUSIÓN

La administración de CLA durante 16 semanas a niños y adolescentes obesos no favorece la pérdida de peso comparado con los efectos observados con el tratamiento estándar de la obesidad infantil en nuestra institución (terapia de grupo). Este resultado sería en parte esperable dado que, los estudios que se han realizado en adultos, la disminución de peso, como consecuencia de la administración de CLA,

TABLA III. TRIGLICÉRIDOS, COLESTEROL TOTAL Y EN HDL EN NIÑOS CON Y SIN TRATAMIENTO CON CLA

Semanas	CLA			PLACEBO		
	0	16	32	0	16	32
TG (mg/dL)	109,7 ± 65	116,6 ± 59 ⁺	96,8 ± 56	84,7 ± 53	86,8 ± 33	72,0 ± 32
Col (mg/dL)	162,4 ± 26	155,4 ± 23,2	163,2 ± 23	156,5 ± 30	152,6 ± 25	145,1 ± 28
HDL (mg/dL)	58,0 ± 11	54,6 ± 11*	55,6 ± 10	60,5 ± 12	55,9 ± 10**	54,5 ± 9

*: muestra las diferencias entre el mismo grupo de pacientes con o sin tratamiento. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$. +: muestra las diferencias entre el grupo tratado con CLA y los tratados con placebo en la misma semana del estudio. +: $p < 0,05$.

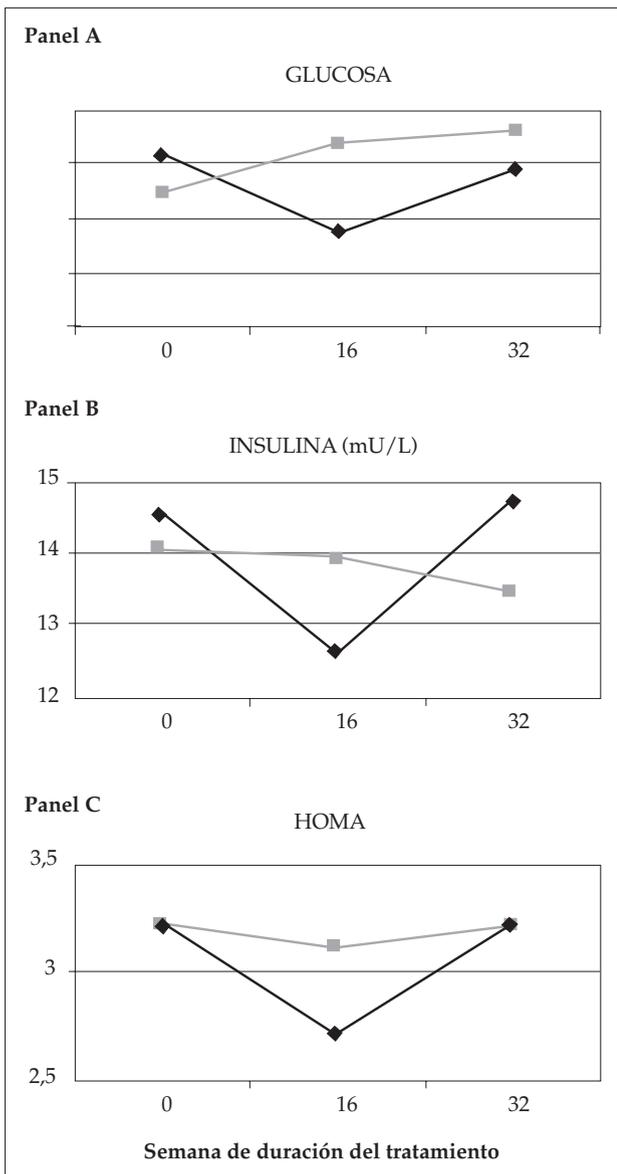


Figura 1.

suele ser manifiesta tras períodos más prolongados de tratamiento y en personas con menor grado de obesidad⁽⁹⁾. En el estudio llevado a cabo por Gaullier y cols.⁽⁹⁾ sólo tras dos años de tratamiento, observan diferencias significativas entre el grupo tratado con CLA y los tratados con placebo. Tampoco podemos descartar que los efectos de la administración de CLA sobre la pérdida de peso se vean enmascarados por el tratamiento de la obesidad con la terapia de grupo que se utilizó durante el presente estudio tanto en los niños tratados con CLA como en los que recibieron placebo. En nuestra institución, la terapia de grupo se ha mostrado eficaz para facilitar la pérdida de peso en niños obesos⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, destaca el hecho de que la administración de CLA mejore la resistencia a la insulina, como lo ponen de manifiesto la disminución en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, así como la reducción en el índice de resistencia a la insulina en los niños que reciben la suplementación con CLA, dicho efecto no se ve en el grupo placebo, a pesar de mostrar una pérdida de peso similar a la del grupo tratado con CLA. Este efecto tampoco parece deberse a otros factores relacionados con el tratamiento de la obesidad, que aumentan la sensibilidad a la insulina, como son un mayor grado de actividad física, la pérdida de peso o cambios en la composición de la dieta^(11,12), dado que no se observan diferencias en estos parámetros entre el grupo tratado con CLA y el tratado con placebo, lo que permite sugerir que los cambios en la sensibilidad a la insulina son debidos propiamente a la administración de CLA. De hecho, los pacientes que recibieron CLA al cesar la administración del mismo, tanto los valores de insulina plasmática como de glucosa, así como el índice de resistencia a la insulina, recuperan los valores observados antes del inicio del tratamiento con CLA. Estos efectos en parte son contradictorios con los hallados en otras condiciones experimentales en que determinados tipos de CLA

parecen aumentar la resistencia a la insulina^(7,8); sin embargo, las condiciones experimentales son diferentes con las observadas en este estudio, en cuanto a la composición de la mezcla de CLA utilizada^(7,8), mientras que en el estudio de Moloney y cols.⁽⁸⁾ se llevó a cabo en adultos que ya presentaban diabetes mellitus del tipo 2. También el tiempo de tratamiento en ambos estudios fue menor que el utilizado en nuestro estudio. Con el presente diseño no podemos explicar el mecanismo a través del cual el CLA mejora la sensibilidad a la insulina. Cambios en la composición lipídica de las membranas celulares, de las células sensibles a la insulina, podrían aumentar la sensibilidad a la insulina, como ha sido puesto de manifiesto en otros estudios, donde se ha demostrado que la sensibilidad a la insulina en parte depende de la composición lipídica de la dieta y/o de las membranas celulares; así, dietas ricas en ácidos grasos saturados aumentan la resistencia a la insulina, mientras que las ricas en ácidos grasos poli-insaturados la disminuyen^(12,13).

Este efecto del CLA disminuyendo la resistencia a la insulina podría tener una gran repercusión clínica, habida cuenta de que un 50% de los pacientes estudiados tienen antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado (padres o abuelos) (datos no presentados), por lo que esta mayor sensibilidad a la insulina podría retrasar el desarrollo de la DM tipo 2, una de las complicaciones más frecuentes asociadas a la obesidad. Lo que tal vez sea más relevante es el hecho de que esto se lograría sin intervenciones farmacológicas, simplemente con pequeñas modificaciones de la dieta.

El colesterol total y en HDL tiene una tendencia a disminuir en el grupo tratado con CLA, así como en el grupo control, lo que nos indicaría que el efecto no es secundario al tratamiento con CLA. Los datos existentes en la literatura son contradictorios en cuanto a los efectos de la ingesta de CLA sobre los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, así algunos estudios han puesto de manifiesto una disminución del colesterol en HDL, otros no lo han demostrado⁽⁵⁾. Los presentes resultados demuestran que la administración de CLA en niños obesos no tiene efectos deletéreos sobre el colesterol total o en HDL, ni sobre los triglicéridos plasmáticos.

En resumen, los presentes resultados ponen de manifiesto, en niños y adolescentes obesos, que la ingesta diaria de 3 g de CLA aumenta la sensibilidad a la insulina, dis-

minuyendo los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. Esto permite sugerir que podrían contribuir a la disminución del riesgo de desarrollar DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, dos procesos relacionados con la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the committee on atherosclerosis, hypertension and obesity in the young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143-60.
2. Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-Term morbidity and mortality of overweight adolescents. A Follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350-5.
3. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular Risk in children. *Circulation* 2003; 107: 1448-53.
4. Belury MA. Dietary Conjugated Linoleic Acid in Health: Physiological Effects and Mechanisms of Action. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 505-31.
5. Terpstra AHM. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 352-61.
6. Aminot-Gilchrist DV, Anderson HDI. Insulin resistance-associated cardiovascular disease: potential benefits of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (Suppl): 1159S-63S.
7. Riseru U, Brismar K, Arner P, et al. Treatment with dietary tans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1516-21.
8. Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 887-95.
9. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J Nutr* 2005; 135: 778-84.
10. Bonet B, Quintar A, Sentschordi L, et al. Terapia de grupo para el tratamiento de la obesidad infantil. 55 Congreso de la As. Española de Pediatría. Valencia; 2006.
11. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 34 (18): 1343-50.
12. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, et al. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; 328 (4): 238-44.
13. Folsom AR, Ma J, McGovern PG, et al. Relation between plasma phospholipid saturated fatty acids and hyperinsulinemia. *Metabolism* 1996; 45 (2): 223-8.