



Nutrición Hospitalaria

Nutrición Hospitalaria

ISSN: 0212-1611

nutricion@grupoaran.com

Sociedad Española de Nutrición

Parenteral y Enteral

España

Aguilera Eguía, Raúl; Jorquera Pino, Paula Jessica; Salgado, Claudia Jacqueline; Flores, Cherie

Suplementación de calcio para la disminución de peso en personas con obesidad; un overview de revisiones sistemáticas

Nutrición Hospitalaria, vol. 33, núm. 2, marzo-abril, 2016, pp. 464-493

Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309245773044>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Revisión

Suplementación de calcio para la disminución de peso en personas con obesidad; un *overview* de revisiones sistemáticas

Calcium supplementation for reducing weight in people with obesity; an overview of systematic reviews

Raúl Aguilera Eguía¹, Paula Jessica Jorquera Pino², Claudia Jacqueline Salgado² y Cherie Flores²

¹Facultad de Ciencias de la Actividad Física. Universidad San Sebastián. Santiago, Chile. ²Escuela de Bibliotecología. Universidad Tecnológica Metropolitana. Santiago, Chile

Resumen

Introducción: la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, donde la expansión del volumen del tejido adiposo es secundaria a un balance energético positivo mantenido en el tiempo.

Objetivo: resumir las revisiones sistemáticas Cochrane y no Cochrane que evalúen el efecto de la suplementación de calcio para la disminución de peso en personas obesas.

Material y métodos: se realizó una búsqueda en la base de datos Medline (1980-septiembre 2015), Metabuscador TripDatabase y Epistemonikos (hasta septiembre 2015), Cochrane BVS (hasta septiembre 2015), se buscó de forma manual en revistas relacionadas al tema de interés, se buscaron actas de congresos, se realizó seguimiento de referencias relevantes y se contactó con expertos en el área.

Resultados: la búsqueda preliminar arrojó un total de 7.163 artículos potencialmente elegibles; según los criterios de elegibilidad incluimos 2 revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados.

Conclusión: el suplemento de calcio es efectivo en la reducción de peso en personas con obesidad, presentando baja calidad de evidencia. Por tanto, es muy probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie.

Abstract

Introduction: Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation that may be harmful to health, where the expansion of the volume of adipose tissue, is secondary to a positive energy balance maintained over time.

Objective: To summarize systematic reviews Cochrane Cochrane and not not evaluate the effect of calcium supplementation for weight loss in obese individuals.

Material and methods: A search was performed in Medline (1980-September 2015), Metabuscados TripDatabase and Epistemonikos (until September 2015), Cochrane BSV (to September 2015); hand-made search in journal related to the topic and conference proceedings. Relevant references were followed and experts in the area were contacted.

Results: Preliminary search a total of 7163 articles potentially eligible. According to the eligibility criteria include two systematic reviews of randomized trials.

Conclusion: Calcium supplementation is effective in reducing weight in people with obesity, but poor quality of evidence presented. Therefore, it is very likely that additional research have a significant impact on the confidence of the estimate of effect and is likely to change.

Key words:

Obesity. Calcium. Coagulation Factor IV. Body weight. Meta-analysis.

Recibido: 17/09/2015
Aceptado: 31/10/2015

Aguilera Eguía R, Jorquera Pino PJ, Jaqueline Salgado C, Flores C. Suplementación de calcio para la disminución de peso en personas con obesidad; un *overview* de revisiones sistemáticas. Nutr Hosp 2016;33:464-471

Correspondencia:

Raúl Aguilera Eguía. Facultad de Ciencias de la Actividad Física. Universidad San Sebastián. Lota 2465, Providencia. Santiago, Chile
e-mail: kine.rae@gmail.com

INTRODUCCIÓN

DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la obesidad (OB) como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (1,2), donde la expansión del volumen del tejido adiposo es secundaria a un balance energético positivo mantenido en el tiempo (1).

La OB es una enfermedad producto de la asociación de factores biológicos, genéticos y ambientales, lo cual provoca numerosas complicaciones en la salud, la economía y la percepción psicológica de los individuos. Además, está influenciada por las condiciones socioeconómicas, sexo, edad y etnicidad (3).

Actualmente, para clasificar la obesidad nos basamos primordialmente en el índice de masa corporal (IMC), que es la relación entre el peso y la estatura de la persona (peso en kg, por la altura en metros al cuadrado: kg/m^2) (2,4,5). La obesidad, de modo objetivo, se define como un $\text{IMC} \geq 30 \text{ (kg/m}^2)$ (2,4-7).

La etiología de la OB es multifactorial e involucra componentes genéticos, metabólicos, regulación endocrina del apetito, así como factores socioculturales y psicológicos (2,7-11).

La obesidad es una enfermedad crónica, secundaria a la incapacidad del tejido adiposo subcutáneo de adaptarse a un balance energético positivo, que ocurre cuando la ingesta de energía supera el gasto energético (2,4,7,12,13), por lo que se produce un almacenamiento en exceso del tejido adiposo en el organismo (3,8,10,14,15), secundaria al aumento significativo de los adipocitos (hipertrofia) o del número de adipocitos (hiperplasia) (8,14).

La obesidad es un importante problema de salud pública y, en la mayor parte de los países donde ha evolucionado como una pandemia, presenta un incremento en su prevalencia y severidad (1,11,16,17). La causa principal radica en el cambio en el estilo de vida de la sociedad moderna (16), convirtiéndose en los últimos años en uno de los problemas sociosanitarios de salud más común en los países desarrollados y en vías de desarrollo alrededor del mundo (6-8,18), lo que está generando extraordinarias implicancias sociales y económicas. La obesidad es por sí misma un factor de riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, que predispone frecuentemente a otros factores de riesgo (1,8,12,19,20). Además, produce una reducción significativa de la esperanza de vida, relacionada con el aumento de las tasas de mortalidad (6,8,19,21,22).

La OMS estimó que aproximadamente 1.600 millones de personas en el mundo tienen exceso de peso y por lo menos 400 millones de ellas son obesas. Se espera que en el año 2015, 700 millones de personas sean obesas, haciendo de esta enfermedad una verdadera epidemia (6). En Chile, según la Segunda Encuesta Nacional de Salud (Minsal, 2010), se determinó que el 25,1% de la población sobre los 15 años presentaba obesidad (3,19).

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

El calcio (Ca) es el catión más abundante del organismo,

representa el 2,24% del peso corporal libre de grasa, aunque prácticamente la totalidad del calcio corporal total se encuentra depositado en el tejido óseo (22-24). El Ca es un metal involucrado en numerosos procesos biológicos como: *la permeabilidad de membranas, excitabilidad, conducción nerviosa, contracción muscular, actividad de enzimas celulares, equilibrio de líquidos, minerales, PH corporales, mecanismos de secreción glandular y hormonal, coagulación, formación de huesos además de dientes, solo por mencionar los más importantes* (23-31).

El mantenimiento y la regulación de la calcemia se realiza a través de precisos mecanismos de absorción, excreción e intercambio en los que participan el intestino delgado proximal, el riñón y el hueso, regulados principalmente por paratohormona (PTH), calcitonina y vitamina D (23,24,26,29,32,33). El calcio plasmático se encuentra regulado en estrechos límites, oscilando entre 8,8 y 10,3 mg/dl (23,30,31,33). Cuando disminuye el calcio ionizado, las acciones concertadas de la PTH y la vitamina D incrementan la absorción intestinal de calcio, la liberación de calcio del esqueleto y la conservación renal del mineral (24,26).

La absorción de calcio por vía oral es aproximadamente del 30%, proceso que ocurre principalmente a nivel intestinal, siendo más eficaz en el duodeno, pero dada la mayor longitud, es absorbido en mayor cantidad en el íleon (65%) y el yeyuno (17%) (23,32).

La eliminación de calcio se produce a nivel renal en forma de CaH_2PO_4 (dihidrógeno fosfato de calcio); la cantidad excretada por esta vía es de un 20%, pero varía con el grado de absorción de calcio y si hay una pérdida excesiva de hueso o insuficiencia renal. Por tanto, la mayor cantidad de calcio es eliminada vía fecal, en forma de calcio no absorbido (23,32).

En la edad adulta el requerimiento de calcio aproximado es de entre 1000-1.200 mg/día (23,28-30). Los alimentos más ricos en calcio son principalmente de origen animal; sin embargo, existen otras fuentes alimentarias, que en orden de importancia son: leches de cualquier tipo, quesos, yogur, riñón, pescado con espinas (sardina), ostras, hojas de espinaca, hojas de rábano y brócoli; además de todos los productos fortificados con calcio (23,25,30).

¿CÓMO PODRÍA FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?

La baja ingesta de calcio se ha identificado como un posible factor que contribuye a la obesidad. Los estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre la ingesta de calcio en la dieta y la obesidad (22,34). Numerosos estudios han sugerido una asociación inversa entre el peso corporal, porcentaje de grasa corporal y la ingesta de calcio en la dieta (18,26,34-41).

El efecto potencial del calcio sobre el balance de energía y la adiposidad se ha explicado a partir del hallazgo en el cual las dietas altas en calcio causan reducción en la expresión de la sintasa de ácidos grasos, e incrementan la lipólisis del tejido adiposo (11,14,18,35,39-43). Esto demuestra que la alta ingesta de calcio en la dieta disminuye las concentraciones de la paratohormona y 1,25-hidroxivitamina D en sangre, lo que provoca niveles bajos

de calcio intracelular en los adipocitos y la inhibición de la lipogénesis, estimulando la lipólisis. Por tanto, la ingesta de calcio puede afectar directamente al adipocito para inducir la oxidación de la grasa (11,14,18,22,35,44-46).

El segundo mecanismo propuesto por el cual el calcio puede afectar el peso corporal es por el aumento de la oxidación de los lípidos, lo que genera una mayor excreción fecal de ácidos grasos (35-37,39), ya que el aumento de calcio en la dieta provoca una mayor adherencia de este a los ácidos grasos a nivel del colon, inhibiendo de este modo la absorción de grasa (18,22,43-45).

La suplementación de calcio aumenta el porcentaje de excreción de grasa total en relación con la ingesta de grasa (22). Por tanto, se ve reflejado en una disminución del peso corporal, grasa corporal total y grasa abdominal (18).

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE REALIZAR ESTE OVERVIEW?

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso se ha incrementado dramáticamente en todo el mundo. Diferentes opciones de control de peso están disponibles, y una variedad de suplementos dietéticos son comercializados como ayudas para adelgazar. Sin embargo, la eficacia de muchos de estos suplementos está lejos de ser segura (27).

Es por ello que la decisión de analizar la asociación que existe entre la suplementación de calcio y la disminución del peso en personas obesas es importante debido a que este mineral se encuentra presente en diversos tipos de alimentos (23,25,30), y existe la hipótesis de que podría ayudar a la diminución de peso a través de distintos mecanismos, interactuando principalmente con los adipocitos (22,26,27,34,38,39).

La importancia de realizar un *overview* radica principalmente en poder agrupar la evidencia existente en distintas revisiones sistemáticas (RS) de estudios clínicos aleatorizados, resumir esta información y poder encontrar el equilibrio en los resultados de estas para poder lograr la mejor toma de decisión clínica por parte de los profesionales del área de la salud. Por tal motivo surge la pregunta de investigación: en personas adultas obesas, ¿pueden los suplementos de calcio disminuir el peso corporal?

OBJETIVO

Resumir las revisiones sistemáticas Cochrane y no Cochrane que evalúen el efecto de la suplementación de calcio para la disminución de peso en personas obesas.

MATERIAL Y MÉTODOS

MÉTODOS

Criterios para considerar las revisiones sistemáticas en este *overview*.

TIPOS DE ESTUDIOS

Solo se incluirán revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados.

TIPOS DE PARTICIPANTES

Criterios de inclusión

Solo revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados que involucren a personas adultas con diagnóstico de obesidad.

Deben presentar estado nutricional de obesidad, diagnosticada según índice de masa corporal (IMC), $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (clasificación según Organización Mundial de la Salud) (2,4-7).

Criterios de exclusión

No se incluirán revisiones sistemáticas de otros tipos de estudios con diseño distinto a estudios clínicos aleatorizados. Además, serán excluidos deportistas y embarazadas con estado nutricional de obesidad.

Tipos de intervención

Revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados que involucren suplementación oral de calcio.

El calcio suplementado no debe presentar combinaciones de calcio y otros suplementos nutricionales.

Outcome primarios

Revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados que hayan utilizado una o más de las siguientes medidas de resultado:

- Disminución de peso (balanza mecánica o digital).

Outcome secundarios

- Disminución de la circunferencia de cintura (medición de circunferencia de cintura en centímetros).
- Cualquier efecto adverso.

MÉTODO DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se realizó una búsqueda sensible (47) para la identificación de las revisiones sistemáticas en MEDLINE (1980-septiembre 2015): (((("Obesity"[Mesh]) OR "Obesity")) AND (((Weight Loss) OR "Weight Loss"[Mesh]) OR Weight Reduction)) AND (((Calcium"[Mesh]

OR "Calcium") OR Factor IV, Coagulation))) AND systematic[Title/Abstract]. En el Metabuscador Epistemonikos se realizó una búsqueda hasta septiembre 2015, con los siguientes términos: "Obesity", "weight loss".

En TripDatabase (hasta septiembre 2015), utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: (((("Obesity"[Mesh] OR "Obesity"[All Fields]) AND (((("weight loss"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "weight loss"[All Fields]) OR "Weight Loss"[Mesh]) OR ("weight loss"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "weight loss"[All Fields] OR ("weight"[All Fields] AND "reduction"[All Fields]) OR "weight reduction"[All Fields]))) AND (((("Calcium"[Mesh] OR "Calcium"[All Fields]) OR ("calcium"[MeSH Terms] OR "calcium"[All Fields] OR ("factor"[All Fields] AND "iv"[All Fields] AND "coagulation"[All Fields]))) AND systematic[Title/Abstract]).

No hubo restricción de idioma. Las búsquedas en las bases de datos fueron realizadas por dos investigadores de forma independiente. En caso de existir alguna discrepancia, un tercer autor actuaba como árbitro.

Se realizó una búsqueda manual desde el año 1999 a septiembre 2015 en las siguientes revistas electrónicas: *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, *Revista Salud Pública y Nutrición*, *Revista Colombiana de Metabolismo y Nutrición Clínica*, *Jornada de Nutrición Nutriguía*, *Nutriguía Para Todos*, *Revistas Académicas*, *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, *Nutrición 21*, *Revista Chilena de Nutrición*, *Revista Médica Clínica las Condes*, *PULEVA Salud*, *Revista española de nutrición humana y dietética*, *Revista salud pública y nutrición*, *Revista Nutrición clínica*, *Revista de endocrinología y nutrición*, *Nutrición clínica y Dietética Hospitalaria*, *Revistas Académicas*, *Revista cubana de alimentación y nutrición*, *Nutrición y vida*, *Revista Chilena de Nutrición*, *ReNut*, *Saber alternativo*, *Nutrición clínica en medicina*.

Se buscó en actas de los siguientes congresos: *I Jornada Nacional de Formación y Educación para la Salud* (2007), *XIX Congreso Argentino de Nutrición* (2013), *VIII Congreso Internacional Nutrición, Alimentación y Dietética* (2013), *V Congreso nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo* (2009), *VI Congreso nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo* (2011), *VII Congreso nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo* (2013). Además buscamos en Cochrane BVS (hasta septiembre 2015), en Google Académico (hasta septiembre 2015) y en tesis electrónicas (hasta septiembre 2015), <http://www.tesis.uchile.cl/>.

ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Dos autores, de forma independiente, extrajeron los datos, valoraron la calidad metodológica y evaluaron la calidad global de la evidencia. En caso de existir discrepancias, un tercer autor actuaba como árbitro.

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados incluidas fueron analizadas con la herramienta de AMSTAR (48) (Tabla I). AMSTAR es una herramienta válida, fiable y fácil de usar. Consta de 11 ítems y tiene la validez de contenido para medir la calidad metodológica, además

de la fiabilidad de las revisiones sistemáticas; a cada uno de los 11 ítems se le asigna una puntuación de 1 si cumple el criterio específico, o una puntuación de 0 si no cumple el criterio, no es clara, o no es aplicable. La interpretación de la valoración crítica se divide en tres niveles: de 8 a 11 puntos es de alta calidad, de 4 a 7 puntos es de mediana calidad y de 0 a 3 puntos es de baja calidad. La calidad global de la evidencia fue evaluada utilizando la metodología GRADE (49).

RESULTADOS

De acuerdo con los criterios para realizar el *overview* de revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados, la búsqueda preliminar identificó 7.163 revisiones sistemáticas potencialmente elegibles (Fig. 1). Al aplicar los límites de búsqueda de los criterios de selección, tales como la exclusión por título, términos de búsqueda y duplicado, quedaron 2 revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados (22,27).

La valoración de la calidad metodológica se realizó con la herramienta de AMSTAR (Tabla II); se categorizó como artículo de baja calidad, Sarina Schrager (22); artículo de alta calidad, Igbo J Onakpoya (27).

El resumen de las revisiones sistemáticas analizadas se presenta en la tabla III.

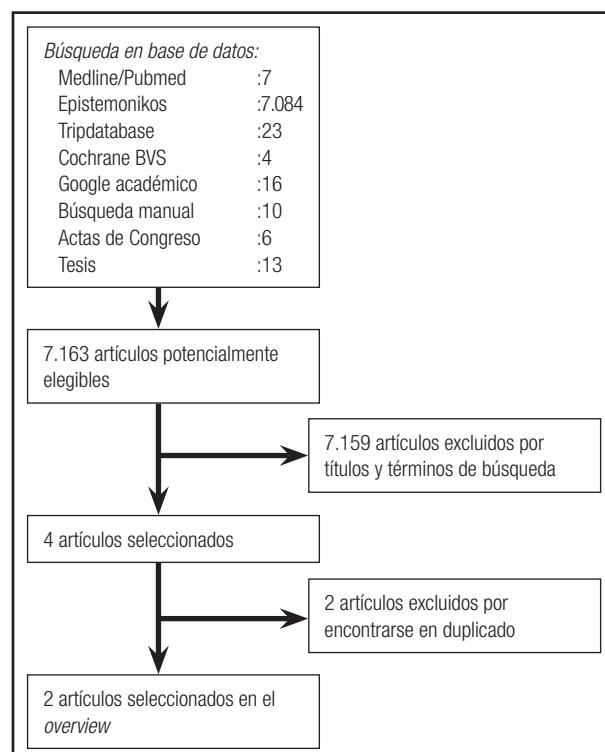


Figura 1.

Algoritmo de búsqueda.

Tabla I. AMSTAR, herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas

1. ¿Se brindó un diseño <i>a priori</i> ? La pregunta de la investigación y los criterios de inclusión deberían establecerse antes de llevar a cabo la revisión	Sí No No responde No corresponde
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos? Debería haber al menos dos personas independientes a cargo de la extracción de datos y debería existir un procedimiento consensuado para los desacuerdos	Sí No No responde No corresponde
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? Deberían consultarse al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (p. ej., Central, EMBASE y MEDLINE). Deben especificarse las palabras clave y/o los términos MESH y, de ser posible, debe proveerse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deberían ser complementadas con consultas a contenidos actuales, revisiones, libros de textos, registros especializados o expertos en el campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias en los estudios encontrados	Sí No No responde No corresponde
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión? Los autores deberían especificar que buscaron informes sin tener en cuenta el tipo de publicación. Los autores deberían especificar si excluyeron o no algún informe (de la revisión sistemática), en función del estado de publicación, idioma, etc.	Sí No No responde No corresponde
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? Debería proveerse una lista de estudios incluidos y excluidos	Sí No No responde No corresponde
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos? De manera adjunta, tal como una tabla, deberían proveerse los datos de los estudios originales sobre los participantes, las intervenciones y los resultados. Deberían informarse los rangos de las características en todos los estudios analizados, por ejemplo, la edad, la raza, el sexo, los datos socioeconómicos relevantes, el estado de enfermedad, la duración, la severidad, o cualquier otra enfermedad	Sí No No responde No corresponde
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos? Deberían proveerse métodos <i>a priori</i> (p. ej., para estudios de efectividad si el autor o los autores eligen incluir solo estudios aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, u ocultamiento de las asignaciones como criterios de inclusión). Para otros tipos de estudios, serán relevantes los ítems alternativos	Sí No No responde No corresponde
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones? El rigor metodológico y la calidad científica de los estudios deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y plantearse explícitamente al formular las recomendaciones	Sí No No responde No corresponde
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados conjuntos debería hacerse una prueba para garantizar que los estudios pudieron combinarse y para evaluar su homogeneidad (es decir, la prueba chi-cuadrado para la homogeneidad, I^2). Si existe heterogeneidad debería utilizarse un modelo de efectos aleatorios y/o debería considerarse lo adecuado de la combinación (es decir, ¿fue adecuado combinar los resultados?)	Sí No No responde No corresponde
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación? Una evaluación de sesgo de publicación debería incluir una combinación de ayudas gráficas (p. ej., un gráfico en embudo –funnel plot–, otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (p. ej., prueba de regresión de Egger)	Sí No No responde No corresponde
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses? Deberían reconocerse claramente las fuentes posibles de apoyo tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos	Sí No No responde No corresponde

Tabla II. Evaluación y valoración de AMSTAR

Suplementación de calcio para la disminución de peso en personas con obesidad												
Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Puntaje
Sarina Schrager, 2005 (22)	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	1
Igho J Onakpoya, 2011 (27)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	10

La puntuación máxima en AMSTAR es de 11, de 0-4 indica que el examen es de baja calidad, de 5-8 de calidad moderada y de 9-11 de alta calidad.

S: sí, N: no, NR: no responde, NC: no corresponde.

Tabla III. Resumen de las revisiones sistemáticas incluidas en el overview

Autor	Objetivo	Conclusión
Sarina Schrager, 2005 (22)	Revisar los datos epidemiológicos que apoyan una relación entre la ingesta de calcio en la dieta y la obesidad, explicar la base fisiopatológica para tal relación y presentar algunos datos recientes de apoyo en los seres humanos.	El calcio de los productos lácteos parece tener un mayor impacto que el calcio de los suplementos dietéticos. Proveedores de atención primaria deberían incluir recomendaciones sobre la ingesta adecuada de calcio en el asesoramiento dietético estándar sobre el control de peso.
Igho J Onakpoya, 2011 (27)	Evaluar críticamente la evidencia de los ensayos clínicos aleatorios (ECA) sobre la eficacia de los suplementos de calcio para la reducción de peso corporal en los individuos con sobrepeso y obesidad.	La evidencia de los ensayos clínicos aleatorios sugiere que la administración de suplementos de calcio genera una pequeña pérdida de peso, estadísticamente significativa, en los individuos con sobrepeso y obesidad, pero la relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

DISCUSIÓN

Se intentó resumir toda la evidencia existente en revisiones sistemáticas Cochrane y no Cochrane, buscando los efectos y beneficios de la suplementación de calcio para la disminución de peso en personas con obesidad. Para lograrlo, se realizó una síntesis de la evidencia disponible. Según la evidencia actual: en pacientes con obesidad, ¿puede la suplementación de calcio disminuir el peso?

En un comienzo, debido a la gran cantidad de estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas existentes, la naturaleza de las intervenciones estudiadas, las medidas de resultado o desenlace de interés utilizadas, seguimiento de los participantes y el informe y tratamiento estadístico de las variables, hicieron bastante compleja la extracción de los datos de interés. Por tal motivo, se decidió acotar la investigación según los criterios de inclusión como la valoración de los resultados de interés (primarios y secundarios).

Según nuestros criterios de elegibilidad, incluimos dos revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados. Los estudios clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas estaban en condiciones de agruparse frente a un estimador puntual. Sin embargo, el análisis estadístico para todas las medidas de resultado estudiadas presentaban los siguientes niveles de heterogeneidad. Para la comparación de interés, que corresponde a Suplemento de calcio *versus* Placebo, resultado de interés Peso corporal, $I^2 = 9\%$ (correspondiendo a heterogeneidad no importante).

De acuerdo a la evaluación del riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas incluidas (riesgo de sobreestimar o subestimar los

resultados), realizada por los autores de la presente revisión, presentan bajo riesgo de sesgo Onakpoya y cols. (27), mientras que la RS de Sarina Schrager (22) fue calificada de alto riesgo de sesgo. Al artículo de Onakpoya y cols. (27) se le asignaron 10 puntos en la escala de AMSTAR, debido a que presenta la mayoría de los ítems descritos en esta herramienta, tales como: descripción de los criterios de inclusión, duplicación en la extracción y selección de datos, descripción de la búsqueda de la literatura indicando las palabras clave y combinación de términos, utilización de calidad científica de los estudios para formular sus conclusiones y valoración del sesgo de publicación. En esta revisión sistemática no se incluyó el listado de estudios excluidos. Sin embargo, presenta una lista con los estudios incluidos.

La RS de Sarina Schrager (22) fue evaluada con un punto según la escala AMSTAR, principalmente debido a que en la revisión sistemática no se presentan los criterios de inclusión antes de llevar a cabo la revisión. Por otra parte, no se menciona si existió algún procedimiento o quién realizó la selección de los estudios incluidos. Tampoco menciona la estrategia de búsqueda y no proporciona una lista donde se identifiquen los estudios incluidos y excluidos con el detalle y característica de los estudios. Sin embargo, el punto a favor que presenta la RS corresponde a que los autores plasmaron las características de los estudios incluidos; en la revisión no se reporta si es que se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos, por tanto, sus conclusiones no se basan sobre calidad científica de los estudios incluidos. Finalmente no se valora la probabilidad de sesgo de publicación. Según esto, en el caso de la revisión sistemática de Sarina Schrager (22), resulta difícil poder esta-

blecer si hubo un reporte adecuado de medidas de resultado, y si estas son realmente efectivas.

En la actualidad no existe ningún *overview* de revisiones sistemáticas que evalúe la efectividad de la suplementación de calcio para la reducción de peso en personas con obesidad, considerando la existencia de RS de ECAs que presentan contradicciones en relación con su efectividad.

La evidencia actual basada en revisiones sistemáticas de estudios clínicos aleatorizados han establecido que el suplemento de calcio es mejor que el placebo en la reducción de peso -0,60 (-1,09, -0,11); ($p = 0,02$) y al parecer no presentaría eventos adversos; por tal motivo, se podría recomendar como un complemento a un tratamiento y no como una intervención de primera línea.

Los objetivos de las RS incluidas estaban orientados a ver la efectividad del suplemento de calcio *versus* otras intervenciones, presentando criterios de elegibilidad bastante acotados, estrategias y límites de búsqueda, siendo totalmente diferentes a los de nuestro trabajo. Esto es debido a que un *overview* trata de ser lo más extenso posible dentro de sus criterios y búsqueda, tratando de abarcar la mayor cantidad de trabajos posibles para luego entregar la información resumida y de fácil comprensión.

CONCLUSIÓN

Al comparar Suplemento de calcio *versus* Placebo en la reducción de peso presentó una diferencia de medias (DM) de - 0,60 (- 1,09, - 0,11), $p = 0,02$. Según los niveles de evidencia del grupo de trabajo GRADE, el resultado de interés fue categorizado como "baja evidencia", esto quiere decir que es muy probable que investigaciones adicionales tengan un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie.

Creemos que los resultados expuestos en nuestro *overview* (resumen de revisiones sistemáticas) no deberían ser fundamento para que los clínicos basen su decisión en la aplicación o en la no utilización de este suplemento en personas con obesidad. Pese a lo extenso de nuestros criterios en la búsqueda de literatura científica, siempre existe la posibilidad de que no se haya podido identificar algún estudio. Aun así, siempre se debe considerar la probabilidad de que existan estudios con dificultad en su indexación que hayan quedado fuera de nuestro *overview*.

BIBLIOGRAFÍA

- Reyes M. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. Rev med clin condes 2012;23(2):136-144.
- Moreno M. Definición y clasificación de la obesidad. Rev med clin condes 2012;23(2):124-128.
- Díaz J, Espinoza-Navarro O. Determinación del porcentaje de masa grasa, según mediciones de perímetros corporales, peso y talla: Un estudio de validación. Int. J. Morphol 2012;30(4):1604-1610.
- Wong-On M, Murillo-Cuzza G. Fundamentos fisiopatológicos de la obesidad y su relación con el ejercicio. Acta méd Costarric 2004;46 (1).
- García de Alba J, Salcedo A. Unidad de investigación social, epidemiológica y en servicios de salud. U.I.S.E.S.S. 2006;7(1).
- Ministerio de Salud, Argentina. Guía de práctica clínica nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la obesidad en adultos para todos los niveles de atención [Internet]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000302cnt-2013-11_gpc_obesidad-2013.pdf
- Hall V, Quesada M, Rocha M. Obesidad, fisiopatología y abordaje terapéutico, CIMED Centro de Información de Medicamentos, Universidad de Costa Rica [Internet] 2002. Disponible en: <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed24.pdf>
- Clavijo, Z. Aspectos relativos a la relación existente entre la obesidad y la hipertensión. The International Journal of Medicine and Science in Physical Education and Sport [Internet] 2009;5(1):49-58. Disponible en: http://www.journalshr.com/MS-PES/papers/17/17_5.pdf
- Carrasco F, Galgani J. Etiopatogenia de la obesidad. Rev med clin condes 2012;23(2):129-135.
- Losada F. Fisiopatología de la obesidad [Internet]. Disponible en: http://www.endocrino.org.co/files/Fisiopatologia_de_la_Obesidad.pdf
- González A, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores-Aldana M. Asociación entre la ingesta de calcio dietético y el índice de masa corporal elevado en adultos mexicanos de 20 a 59 años de edad: estudio de corte transversal. Medwave 2013 Mar;13(2):e5635 DOI: 10.5867/medwave.2013.02.5635.
- Errandonea M. Obesidad y trastornos de alimentación. Rev med clin condes 2012;23(2):165-171.
- Arteaga A. El sobrepeso y la obesidad como un problema de salud. Rev med clin condes 2012;23(2):145-153.
- Zemel M. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. The American Journal of Clinical Nutrition 2014. Am J Clin Nutr. 2004 May;79(5):907S-912S.
- Reyes M, Díaz E, Lera L, Burrows R. Ingesta y metabolismo energético en una muestra de adolescentes chilenos con sobrepeso y obesidad. Rev Med Chile 2011;139:425-431.
- Papapietro K. Cirugía para la obesidad: efectos generales, beneficios y riesgos. Rev med clin condes 2012;23(2):189-195.
- Erazo M. Visión global en relación a la obesidad. Rev med clin condes 2012;23(2):196-200.
- Barahona M. Lácteos en la prevención y tratamiento de la obesidad [Internet]. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/produccion_bovina_de_leche/leche_subproductos/06-mauricio_barahona.pdf
- Atalah E. Epidemiología de la obesidad en chile. Rev med clin condes 2012;23(2):117-123.
- Castillo-Durán C, Le Roy C, Osorio J. Obesidad y síndrome metabólico en niños y adolescentes. Rev med clin condes 2012;23(2):160-164.
- Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Wiecek A, Mizia-Stec K, Nieszporak T, Zak-Golab A. Influence of Calcium and Vitamin D Supplementation on Weight and Fat Loss in Obese Women. Obes Facts 2008;1(5):274-9.
- Schrager S. Dietary Calcium Intake and Obesity, evidence-based clinical practice. J Am Board Fam Pract 2005;18:205-210.
- Fernández A, Sosa P, Setton D, et al. Calcio y nutrición [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2011. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/calcio.pdf>
- Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. Vall d'Hebron Barcelonae. Protoc diagn ter pediatr 2011;1:177-92.
- Ministerio de Salud, Costa Rica. Guías alimentarias para la educación nutricional en Costa Rica [Internet] 1997. Disponible en: http://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/guiasalimentarias/guias%20alimentarias.pdf
- Harkness LS, Bonny AE. Calcium and Vitamin D Status in the Adolescent: Key Roles for Bone, Body Weight, Glucose Tolerance, and Estrogen Biosynthesis, J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet] 2005;18:305-311. Disponible en: http://c.ymcdn.com/sites/www.naspag.org/resource/resmgr/Mini_Reviews/Calcium_and_Vitamin_D_Status.pdf
- Onakpoya IJ, Perry R, Zhang J, Ernst E. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. Nutr Rev 2011;69(6):335-43.
- NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. El calcio y la vitamina D: importantes a toda edad [Internet] 2012. Disponible en: http://www.niams.nih.gov/health_info/bone/espanol/Salud_hueso/default.asp
- Fisiología del metabolismo de calcio y fósforo. Revista Indualimentos 2011;70.
- Lovesio C. Metabolismo del calcio. Buenos Aires: El Ateneo; 2001.
- López J, López JE, López Y, Fasanella H. Osteoporosis: alimentación, calcio, vitamina D y ejercicio. Gac Méd Caracas 2007;115(4):286-291.
- Mayor-Zaragoza F, Cascales M. Enfermedades metabólicas. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2006.

33. López C, Suero C, Benavente J, Ramírez S. Alteraciones del metabolismo del calcio [Internet]. Disponible en: <http://www.medy.net/com usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/trastca.pdf>
34. Parikh SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2014, August. *Feb;77(2):281-7. Review.*
35. Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(2):146-151.
36. Onakpoya IJ, Perry R, Zhang J, Ernst E. Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev* 2011; 69(6):335-43.
37. Jones KW, Eller LK, Parnell JA, Doyle-Baker PK, Edwards AL, Reimer RA. Effect of a dairy and calcium rich diet on weight loss and appetite during energy restriction in overweight and obese adults: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67(4):371-6.
38. Trowman R, Dumville J, Hahn S, Torgerson D. A systematic review of the effects of calcium supplementation on body weight. *British Journal of Nutrition* 2006; 95:1033-1038.
39. Major GC, Alarie FP, Doré J, Tremblay A. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low- calcium consumers: potential link with a calcium- specific appetite control. *Br J Nutr* 2009;101(5):659-63.
40. Zhu W, Cai D, Wang Y, Lin N, Hu Q, Qi Y, et al. Calcium plus vitamin D₃ supplementation facilitated Fat loss in overweight and obese college students with very-low calcium consumption: a randomized controlled trial. *Nutr J* [Internet] 2013;12(8). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3599592/>
41. Zemel M. Dairy Product Components and Weight Regulation, Mechanisms of Dairy Modulation of Adiposity1. *Journal of nutrition* 2014, August.
42. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2011. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/early/2011/12/13/ajcn.111.019489.full.pdf+html>
43. Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB. Effect of Calcium Supplementation on Weight and Fat Loss in Women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2004;89(2):632-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010554/>
44. Illich J. A lighter side of calcium: role of calcium and dairy foods in body weight [Internet] 2004. Disponible en: <http://hrcak.srce.hr/file/399>
45. Pilvi TK, Harala S, Korpela R, Mervaala EM. Effects of high-calcium diets with different whey proteins on weight loss and weight regain in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Br J Nutr* 2009;102(3):337-41.
46. Zemel M, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel P. Regulation of adiposity by dietary calcium, The FASEB Journal 2000;14(9):1132-38.
47. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB; for the Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from MEDLINE. An analytical survey. *BMJ* 2005;(7482):68.
48. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet] 2007 Feb 15; 7:10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810543/>
49. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.



Revisión

The effect of orlistat on postprandial hypertriglyceridemia by oral fat loading test. A systematic review

Efecto de orlistat sobre la hipertrigliceridemia posprandial valorada mediante el test de sobrecarga oral de grasas. Revisión sistemática

Ana Rodríguez-Valle¹, María Ángeles Navarro Ferrando², Diana Boj Carceller³, Mar González-Cantalejo⁴, Jesús Fernando Escanero Marcén² and Alejandro Sanz-Paris³

¹Department of Clinical Biochemistry. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Zaragoza, Spain. ²Universidad de Zaragoza. CIBER-OBN, IIS. Zaragoza, Spain. ³Unit of Dietetics and Nutrition and ⁴Biblioteca Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, Spain

Abstract

Orlistat induces weight loss by blocking hydrolysis of triglyceride in the intestine, and has thereby been associated with favorable changes in postprandial triglycerides (ppTGL). Some epidemiological studies have identified ppTGL concentrations as a significant risk factor for cardiovascular disease. Oral fat loading test (OFLT) has been used for screening of elevated levels of ppTGL. The objective of the present systematic review is to present available data on the effects of orlistat on OFLT.

We found 11 studies, seven of which studied the effect of a single dose of orlistat on OFLT in three healthy volunteers, one with obesity, two with type-2 diabetes and one with hyperlipidemic patients. The other four studied the effect of orlistat on OFLT, but after a previous period of time with daily treatment with orlistat: 1 healthy volunteer, 2 obese volunteers, and one patient with hyperlipidemia.

Our systematic review suggests that orlistat can help to reduce postprandial hypertriglyceridemia in obese, dyslipemic and type-2 diabetic patients. Regarding free fatty acids, they could be reduced but not all the authors have found the same results. In relation to type-2 diabetic patients, we have found three studies with conflicting results on the immediate effect of orlistat on the postprandial GLP-1 response.

Key words:

Orlistat. Postprandial triglycerides.

In conclusion, orlistat can help to reduce postprandial plasmatic TGL, especially in patients with postprandial hypertriglyceridemia related to obesity, dyslipidemia or type-2 diabetes.

Resumen

Orlistat induce la pérdida de peso mediante el bloqueo de la hidrólisis de triglicéridos en el intestino, por lo que también se asocia con cambios favorables en los triglicéridos posprandiales (PHTGL). Algunos estudios epidemiológicos han identificado concentraciones PHTGL como un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. El test de sobrecarga oral de grasa (TSOG) se ha utilizado para la detección de niveles elevados de PHTGL. El objetivo de la presente revisión sistemática es presentar los datos disponibles sobre los efectos de orlistat en TSOG.

Encontramos 11 estudios, de los cuales 7 estudian el efecto de una sola dosis de orlistat en el TSOG: 3 con voluntarios sanos, 1 con obesidad, 2 con diabetes de tipo 2 y 1 con pacientes hiperlipídicos. Los otros 4 estudian también el efecto de orlistat en el TSOG, pero después de un periodo de tiempo previo con un tratamiento diario con orlistat: 1 con voluntarios sanos, 2 con obesidad y 1 con un paciente con hiperlipidemia.

Nuestra revisión sistemática sugiere que orlistat puede ayudar a reducir la hipertriglyceridemia posprandial en pacientes obesos, dislipémicos y con diabetes de tipo 2. Respecto a los ácidos grasos libres plasmáticos, también los podría reducir, pero no todos los autores han encontrado los mismos resultados. En pacientes diabéticos de tipo 2 se han encontrado tres estudios con resultados contradictorios sobre el efecto inmediato de orlistat en la respuesta posprandial de GLP-1.

Palabras clave:

Orlistat. Triglicéridos posprandiales.

En conclusión, orlistat puede ayudar a reducir los TGL plasmáticos posprandiales, especialmente en pacientes con hipertriglyceridemia posprandial relacionada con obesidad, dislipemia y diabetes de tipo 2.

Received: 25/09/2015
Accepted: 04/02/2016

Rodríguez-Valle A, Navarro Ferrando MA, Boj Carceller D, González-Cantalejo M, Escanero Marcén JF, Sanz-Paris A. The effect of orlistat on postprandial hypertriglyceridemia by oral fat loading test. A systematic review. Nutr Hosp 2016;33:472-481

Correspondence:

Alejandro Sanz-Paris. Unit of Dietetics and Nutrition. Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza, Spain
e-mail: sanzparisalejandro@gmail.com

INTRODUCTION

Humans consume regular meals during the day; therefore, we are in a dynamic state of continuous changes in postprandial lipid and lipoprotein metabolism. Postprandial lipemia is a normal physiological phenomenon that usually lasts from 6 to 8 hours after ingestion of a fatty meal. However, postprandial hypertriglyceridemia (PHTGL) is an exaggerated magnitude and duration of triglyceride (TGL) response after a fatty meal, which results in the accumulation of TGL and their remnants in the circulation.

The causes of PHTGL include: decreased hepatic receptor activity, defect in the ligand for these receptors, impaired lipolysis by lipoprotein lipase (LPL) and Apo C (Apolipoprotein C) dysregulation by acting as an inhibitor of LPL and TGL remnant uptake by hepatic lipoprotein receptors (1).

The atherogenicity of TGL relates to the smaller remnant particles that readily infiltrate the subendothelial space of the arterial wall. These TGL remnants are phagocytized by arterial wall macrophages, which then transform into foam cells, impair endothelial function, active monocytes and inflammatory signaling pathways, and also have a direct effect on thrombogenicity (2,3).

Some epidemiological studies have identified non-fasting TGL concentrations as a significant risk factor for cardiovascular disease. Copenhagen City Heart study (4), Women's Health study (5) and the Norwegian Counties study (6), all found highly significant associations between cardiovascular events with increases in non-fasting TGL.

Furthermore, the findings in the 31st year follow-up of Copenhagen City Heart study (4) were in agreement with its previous data, with non-fasting TGL being similarly associated with an increased risk of myocardial infarction, ischemic heart disease (7), and ischemic stroke (8). In addition, there is a meta-analysis of 101 studies suggesting the causal role of plasma TGL in coronary disease (9).

The role of TGL has been emphasized by recent major guidelines. A therapeutic fasting target level of triglyceride of less than 150 mg/dL is recommended in higher-risk patients, especially those with diabetes and metabolic syndrome (10,11).

Non-fasting TGL cutoff levels of ≥ 180 mg/dL and > 220 mg/dL after the Oral Fat Loading Test (OFLT) have been used for screening and management of elevated TGL levels (12).

Dietary and lifestyle modifications remain the cornerstone of therapeutic management, whose function is to lower plasmatic TGL, and this is the first-step approach. Subsequent steps are pharmacotherapies including fibrates, niacin (currently not available in Spain), and n-3 fatty acids.

New therapies, such as dual peroxisome-proliferator-activated receptor α/δ agonists, diacylglycerol, inhibitors of diacylglycerol acyltransferases-1, microsomal triglyceride transfer protein, antisense oligonucleotides for apoB-100 and apoC-III, and incretin-based therapies could be also employed to optimize the treatment.

Orlistat is a drug approved in the year 1999 for long-term weight loss in adults. Orlistat induces weight loss by blocking the hydrolysis of triglyceride in the stomach and small intestine, thereby, inhibiting absorption of approximately 30% of dietary fat.

Anti-obesity drugs help to reduce body weight, thus, contributing to an improvement in cardiovascular risk factors. However, the direct effect of anti-obesity drugs on cardiovascular risk factors is unclear (13). Orlistat not only induced weight loss, but it was also associated with favorable changes in lipids, fasting glucose, and blood pressure. The Orlistat Swedish Multi-morbidity Study showed greater improvement in coronary risk factors with orlistat than with diet changes alone in obese patients with hypertension, hypercholesterolemia, and/or type 2 diabetes (14). These results have been observed in other studies (15). More so, the metabolic effects of orlistat are not only limited to cardiovascular risk factors, but also to a lower incidence of type 2 diabetes (16).

Orlistat may represent a pharmacological approach to cardiovascular risk modulation in overweight/obese patients, although no agency has admitted that indication. The objective of the ongoing systematic review is to present available data on the effects of orlistat on OFLT.

METHODS

SEARCH STRATEGY

A literature search has been made in the following medical databases through June 2015: Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library and Trip Database. National and international agencies like the CRD (Centre for Reviews and Dissemination), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), HEN (Health Evidence Network), IQWIG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care), INIHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), EuroScan, NHSC (NIHR Horizon Scanning Centre), AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), CEDIT (Comité d'évaluation des technologies de santé), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), UKMI (United Kingdom Medicines Information, NHS), EMEA (European Medicines Agency), AEMPS (Spanish Agency for Medicines and Health Products), AETS-ISCI (Agency for Health Technology Assessment of the Institute Carlos III, Spain), OSTEBA (Service Health Technology Assessment of the Basque Country), AETSA (Agency for Health Technology Assessment Andalusia) were also revised.

The literature search in medical databases followed these steps:

1. "Hyperlipidemias" [mesh] and "Postprandial period" [mesh].
2. Postprandial lipemia [title/abstract] OR postprandial lipid [title/abstract] or postprandial hypertriglyceridemia [title/abstract] OR postprandial triglyceride [title/abstract] OR postprandial triglycerides [title/abstract] OR postprandial lipaemia [title/abstract] OR postprandial hyperlipidemia [title/abstract] OR oral lipid tolerance test [title/abstract] OR postprandial [title/abstract].
3. #1 OR #2.
4. "Orlistat" [supplementary concept].
5. Xenical [title/abstract] OR orlistat [title/abstract].
6. #4 OR #5.
7. #3 AND #6.

A filter for studies in humans was also used. The search was restricted to articles in English and Spanish languages. The search was refined by eliminating duplicate documents.

The retrieved studies were manually screened to assess their appropriateness for inclusion. Bibliographies of all identified trials and review articles were reviewed to look for additional studies of interest.

An investigator reviewed all the citations retrieved from the electronic search in order to identify relevant articles for this review. Other investigators subsequently reviewed the selection, to determine eligibility.

INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion criteria: Studies with healthy, cardiovascular or metabolic disease participants, regardless of their body mass index (BMI), their age (> 18 years), with no chronic medication, who underwent an OFLT were included.

Exclusion criteria: Reports, editorials and review articles were excluded.

DATA EXTRACTION AND QUALITY EVALUATION

All articles provided measures for blood determinations, including mean and standard deviation (SD) or standard error of the mean (SEM), at least at baseline and at one other postprandial time point.

The following data were abstracted in tables onto the standardized case report forms: authors; year of publication; number of patients, sex, age, BMI and characteristics of the treatment and control groups (healthy, obese, hyperlipidemia, metabolic syndrome or diabetes); study goals; methods of randomization and blinding; duration and characteristics of treatment; administered fat load test; outcomes; and adverse event data.

A validated 3-item scale was used to assess the overall reporting quality of the selected studies for inclusion in the present review (17). This scale provides scoring for randomization (0-2 points), double-blinding (0-2 points), and account for withdrawals (1 point). Scores ranged between 0 and 5, and scores ≥ 3 indicate a high quality study.

RESULTS

A total of 78 citations were identified by the systematic literature search (66 from medical databases and 12 from national and international agencies), 49 of which were deemed potentially eligible. 38 of the 49 articles were excluded because they did not meet the inclusion criteria. Thus, a total of 11 trials were eligible for analysis (18-28), only 7 of which were double-blind randomized controlled trials (RCT) (18,19,22-26) (Fig. 1).

A total of 7 papers (18-24) studied the effect of a single dose of orlistat on OFLT (Table I), 3 of which were carried out with healthy

volunteers (18-20), 1 with obese patients (21), 2 with type 2 diabetes patients (22,23), and 1 with hyperlipidemic patients (24).

Of the total 11 included studies, only 4 studied the effect of orlistat on postprandial lipemia, after a period of time with a daily treatment using orlistat (24-28) (Table II). Among these, 1 was carried out with healthy volunteers (25), 2 with obese (26,27), and 1 with hyperlipidemic patients (24).

Only one study conducted an OFLT after 8 weeks of orlistat treatment and a second OFLT after two weeks of placebo (24), so it is included in all tables.

STUDY CHARACTERISTICS

The characteristics of the included studies are listed in tables I and II, and summarized in tables III and IV.

There are two studies that are not randomized or blinded (20,21), but they were included due to the number of patients. The dose of fat used in the OFLT was variable, with about

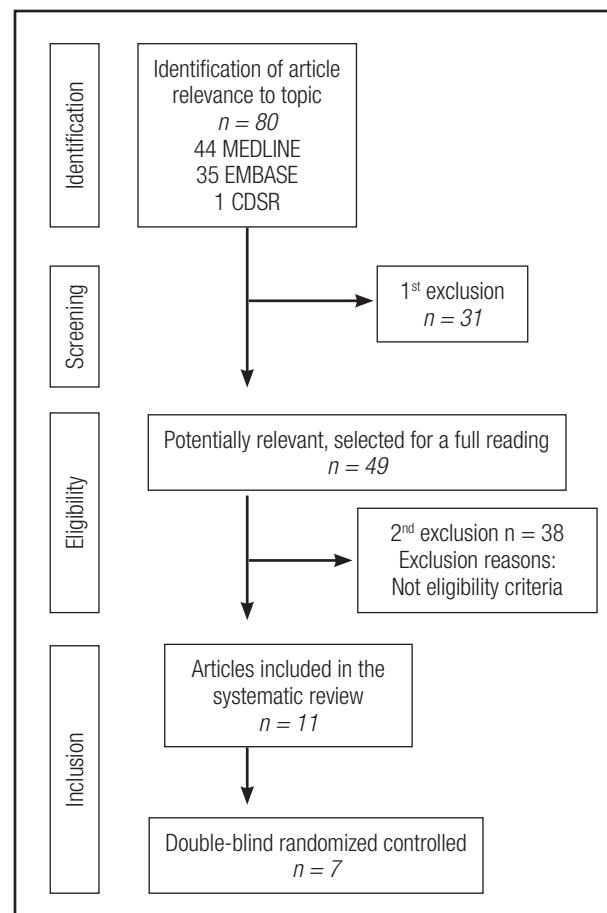


Figure 1.

Flow diagram for identification, screening, eligibility and inclusion of articles in our systematic review.

Table I. Characteristics of studies with single dose of orlistat

Author	Patients	Methodology	Orlistat administration	Results with orlistat
Sutter (18)	10 healthy young men BMI $21.5 \pm 1.2 \text{ kg/m}^2$ Age $25 \pm 3 \text{ years}$	<i>Double-blind, randomized, crossover study.</i> Postprandial TGL 8 h AUC was determined on 3 separate days. Each test meal contained either 1 g (high fat) or 0.67 g (moderate-fat) of fat per kg body weight	Single-dose orlistat 120 mg plus a high-fat meal or moderate fat meal, or placebo plus high fat meal	Orlistat leads to: 1. Lower postprandial TGL response and significant reduction in the AUC-TGL 2. VLDL size was significantly smaller 3. Decrease in small HDL particle concentration and increase in intermediate HDL
Gabriel (19)	31 healthy volunteers BMI 18.5-23.5 Age range of 18 to 45 years Male and female Normal fasting lipids	<i>Blindly randomized study</i> High fat meal: 50% fat meals Lipid level determination at 0, 4, 5 and 9 h	Receive either placebo or orlistat 120 mg before each main meal during one day	TGL, VLDL; LDL and TC for orlistat group was lower than placebo group
Abejuela (20)	27 healthy volunteers BMI 18.5-22.9 kg/m ² Age range of 18-45 years Normal fasting lipid levels	<i>No blindly randomized study</i> 50% oral fat challenge test Plasma lipid was determined at 0, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 h	15 volunteers receive orlistat 120 mg and 12 volunteers none before oral fat challenge test	Lipid peaking was not observed in the orlistat group
Cintora (21)	33 overweight/obese patients. BMI: 31.4 ± 44 Age: $44.3 \pm 9.9 \text{ years}$	<i>No blindly randomized study</i> Postprandial measurements of TGL and HDL-c were performed at 4 and 8 h after food intake on both days. Composition of the test meal: 53 g lipid	Two-days study: standardized, fat-containing meal on day 1 and the same meal plus a single oral dose of orlistat (120 mg) on day 2	The addition of orlistat reduced: 1-the value peak plasma concentration of TG (at 4 h but not at 8am) 2-TGL-AUC by 54.9%
Tan (22)	63 overweight patients with T2DM BMI: 30.4 ± 3.8 Age: 45.2 ± 10.7	<i>Randomized, double blind, placebo-controlled cross-over study</i> The test meal contained 70 g of fat Blood samples were collected at baseline before the test meal and then at 2 h intervals for 8 h	Either a single dose of orlistat 120 mg or placebo was given before a standard mixed meal	The concentrations of plasma TGL, RLP-C, and FFA were significantly lower at 2 h after orlistat compared with placebo
Damci (23)	29 T2DM patients, who were not taking insulin or alfa glucosidase inhibitors BMI: 31.0 ± 4.1 Age: $54.9 \pm 10.4 \text{ years}$	<i>Crossover randomized and single-blind design</i> At baseline and 60 min after the meal, blood samples were obtained Standard 600-kcal mixed meal that contained 38% fat (25 g)	A single dose 120 mg orlistat or placebo capsules	The orlistat administration enhanced postprandial increase in GLP-1 and C-peptide levels and attenuated the postprandial rise in glucose and TGL
Reitsma (24)	17 hyperlipidemic subjects: fasting plasma CT > 6.2 mmol/l and TGL > 5 mmol/l, BMI: $24.8 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ Age: $55.0 \pm 2.6.9$	<i>Multicenter double-blind, randomized</i> Test meal: 50 g fat/m ² on the last day of 8 weeks treatment period and after 2 weeks placebo period Peripheral blood samples: before and at 2-hour intervals after test meal	First oral load test: placebo or orlistat doses from 8 weeks treatment period Second oral load test: a single dose of orlistat 120 mg or placebo after 2-week follow-up period on placebo (weeks 8 to 10)	Reductions of TC, LDL, and apo B levels with 8 weeks orlistat treatment Postprandial TGL was decreased by 27% Changes in the TGL AUC were associated with changes in the RP AUC and decreased levels in LDL cholesterol

BMI: Body mass index; TC: Total cholesterol; TGL: Triglyceride; LDL: Low density lipoproteins; HDL: High density lipoproteins; VLDL: Very low density lipoproteins, retinyl palmitate (RP); AUC: Area under the curve; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; RLP-C: Remnant-like particles cholesterol; GLP-1: Glucagon-like peptide 1.

Table II. Characteristics of studies after sort treatment of orlistat

Author	Patients	Methodology	Orlistat administration	Results with orlistat
Shepard (25)	24 healthy male In placebo group: Age: 31 ± 2 y BMI: 25.1 ± 0.5 In orlistat group: Age: 35 ± 2 years BMI: 26.8 ± 1.0	<i>Double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled study</i> Fat rich breakfast (830 Kcal and 28 g fat) and single dose of orlistat or placebo Determinations were made prior to breakfast and then hourly over 12 h, in day 0 and days 5 and 10	Orlistat 120 mg or placebo three times per day during 10 days Meal test plus single dose of orlistat or placebo on days 5 and 10 was performed	There were no treatment differences in peak TGL response and AUC for any of the postprandial lipids or lipoproteins, including TGL, LDL and VLDL The inhibitory effect of orlistat on lipase is limited to the gastrointestinal tract and is not manifested systemically
Di Somma (26)	22 healthy postmenopausal women with <i>obesity</i> class I-II BMI: 34.1 ± 4.0 Age: 53.6 ± 6.2	<i>Randomized, simple-blind, cross-over study</i> At the end of 10 day treatment period was performed postprandial test. Determinations at 0, 2, 4, 6 and 8 h. Meal provided 944 Kcal and 57% fat Standard mixed meal (944 Kcal and 60 g fat)	120 mg after meals or placebo during 10 days plus normocaloric diet	Orlistat induced a weight independent reduction in postprandial NEFA associated with an improvement in GH/IGF-I status
Turker (27)	26 normolipemic <i>obese</i> female with PPL	Prospective, <i>randomized, no blind</i> study A meal contained 60 g/m ² fat and 1,800 Kcal with 64% of total calories from fat Determination of serum lipids 0,2,4,6 and 8 h	One group with diet and orlistat 120 mg 3 times/day and other group only diet, during 12 weeks	Reduction in TGL Related to fasting TGL, insulin and HOMA at 12 weeks
Tzotzas (28)	32 <i>obese</i> , non-diabetic women with <i>metabolic syndrome</i> Age: 50.1 ± 8.2 years	Prospective, <i>randomized, no blind</i> study Capillary triglycerides (TGc) were measured at 6 different time points during the day Daytime triglyceridemia was expressed as area under the curve of TGc (AUC-TGc) Low-calorie diet: 1,480 ± 45 kcal/day Fat 29.5%	2 similar groups: G1 with a low-calorie diet combined with orlistat 120 mg tid for 10 days and G2 (control), with only the low-calorie diet	Following minimal weight loss, AUC capillary TGL decreased by 17%. It was significantly correlated with the decrease of HOMA index

28 grams (25) to 60 grams per square meter of body surface (27). In many studies, the exact dose of fat used is not clearly defined. In this regard, studies are not comparable. However, the dose of Orlistat used was always 120 mg, as a single dose or in short treatment (before breakfast, lunch and dinner). In most studies, TGL area under the curve (AUC) was calculated. Meta-analysis was not considered because test meals, duration of observation in the postprandial state, and the type of patients differ within the study.

HEALTHY VOLUNTEERS

We found that 3 studies were done with a single dose of orlistat in healthy volunteers (18-20), which make up 68 individuals in all.

The response to the OFLT was homogeneous in all patients with a reduced postprandial triglyceride AUC compared to placebo. In addition, a significant reduction of total LDL cholesterol levels (19,20), HDL cholesterol (18,20) and VLDL (18,19) was observed.

Regarding the response of postprandial free fatty acids (FFA), glucose and insulin, only one study explored this (18), with no significant results.

After 10 days of treatment with orlistat, Shepard et al. (25), in an article of high methodological quality, found no significant difference regarding the postprandial response with orlistat compared to placebo in any of the previously mentioned parameters.

NORMOLIPEMIC OBESE POST MENOPAUSE FEMALE

We have found only two articles with normolipemic obese post menopause female.

Cintora et al. (21) conducted an OFLT with orlistat and observed an attenuation of the AUC and peak of TGL at 4 hours.

Later, Di Somma et al. (26) performed an OFLT after 10 days of daily treatment with orlistat. The result showed lower postprandial

response in the treatment group in total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, FFA and insulin, but not in TGL.

DISLIPIDEMIA

We have found three papers with different types of dyslipidemia: obese with only PPL (27), obese with metabolic syndrome (28) and obese with fasting hyperlipidemia (24). In all three studies, the authors observed a decreased response of TGL after the OFLT with orlistat. The reduction of TGL was significantly correlated with decreased fasting TGL, insulin and HOMA after 12 weeks or after 10 days of orlistat treatment.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS

In two studies (22,23) TGL lower postprandial response is observed with administration of orlistat. Postprandial FFA response

Table III. Summary of results of single dose of orlistat studies

Author	Patients, fats, Jadad score	TGL	FFA	VLDL	HDL	LDL	TC	RLP-C	Glucose	Insulin	C-Peptide	GLP-1
Sutter (18)	10 healthy OFLT fats: 1 vs. 0.67g/kg Jadad score: 4	Shorter Reduction AUC	ns	Smaller size	Smaller decrease in small HDL Smaller increase in intermediate HDL	-	-	-	ns	ns	-	-
Gabriel (19)	31 healthy OFLT Fats: 50% Jadad score: 3	Lower	-	Lower	ns	Lower	Lower	-	-	-	-	-
Abejuela (20)	27 healthy OFLT fats: 50% Jadad score: 0	Lower	-	-	Lower	Lower	Lower	-	-	-	-	-
Cintora (21)	33 overweight obese. OFLT fats: 53 g Jadad score: 0	Attenuated AUC and peak at 4 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tan (22)	63 T2DM OFLT fats: 70 g Jadad score: 4	Lower at 2 h	Lower at 2 h	-	-	-	ns	Lower peak and AUC	-	-	-	-
Damci (23)	29 T2DM OFLT fats: 25 g Jadad score: 3	Attenuated	ns	-	-	-	-	-	Attenuated	ns	Enhanced	Enhanced
Reitsma (24)	17 hyperlipidemic OFLT fats: 50 g/m ² Jadad score: 4	Attenuated	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TC: Total cholesterol, TGL: Triglyceride, LDL: Low density lipoproteins, HDL: High density lipoproteins, VLDL: Very low density lipoproteins, RLP-C: Remnant like particles cholesterol, AUC: Area under the curve, OFLT: oral fat loading test, T2DM: Diabetes mellitus type 2, Jadad score (17).

Table IV. Summary of results of studies after sort treatment of orlistat

Author	Patients/duration/fats/Jadad score	TGL	FFA	VLDL	HDL	LDL	TC	Glucose	Insulin
Shepard (25)	24 healthy male 10 days OFLT Fats: 28 g Jadad score: 4	ns	ns	ns	ns	ns	-	-	-
Di Somma (26)	22 obese postmenopausal normolipemic 10 days. OFLT Fats: 60 g Jadad score: 2	ns	Lower	-	Lower	Lower	Lower	ns	Lower
Turker (27)	26 obese female normolipemic with PPL 12 weeks OFLT Fats: 60 g/m ² Jadad score: 2	Lower	-	-	ns	ns	ns	-	-
Tzotzas (28)	32 obese, metabolic syndrome 10 days OFLT fats: 29% low caloric diet Jadad score: 2	Lower	-	-	-	-	-	-	-
Reitsma (24)	17 hyperlipidemic 8 weeks OFLT fats: 50 g/m ² Jadad score: 2	Lower	-	-	-	-	-	-	-

TC: total cholesterol, TGL: Triglyceride, LDL: Low density lipoproteins, VLDL: Very low density lipoproteins, FFA: Free fatty acids, TGL-AUC: Area under the curve of triglycerides, OFLT: Oral fat loading test, PPL: Postprandial lipemia, Jadad score (17).

in a paper is lower (22) whereas in the other it is not significant (23). Tan et al. (22) describe lower peak and AUC of remnant like particles cholesterol. Damci et al. (23) showed attenuated glucose response with enhanced C-peptide and GLP-1 response.

DISCUSSION

Orlistat is a synthetic hydrogenated derivative of lipstatin that partially inhibits gastric lipase, pancreatic lipase and carboxyl ester lipase enzymes. It reduces the absorption of ingested fat by 30%, increasing its excretion in the feces.

The European Medicines Agency (29) and the American FDA (30) approved its use only as a prescription agent for long-term weight loss in adults with a BMI > 30 kg/m² or a BMI > 27 kg/m², with comorbidities and in conjunction with a reduced-calorie diet.

Therefore, orlistat could improve lipid metabolism, ameliorating postprandial TGL increase and fasting LDL cholesterol levels. Thus, orlistat may represent another relatively unexplored pharmacological approach to cardiovascular risk pathologies (31).

EFFECT ON TRIGLYCERIDES

Our systematic review suggests that orlistat can help to reduce PHTGL in obese, dyslipemic and type 2 diabetic patients. In our revision,

we have identified nine out of a total of eleven studies where orlistat attenuates postprandial TGL response to an OFLT. Only two studies (25,26) did not find significant results. One possible reason could be that individuals studied were normolipemic, so the increase after OFLT was too small to detect statistical significant differences. Furthermore, in these two studies orlistat treatment was prescribed before the OFLT (during ten days) and this could have attenuated the effect.

PHTGL may contribute to the increased risk of cardiovascular disease since there is evidence that accumulation of the remnant particles is highly atherogenic (2,3). In addition, there is a weight-independent reduction in LDL-cholesterol in patients using orlistat, and it could be a good alternative for patients that do not tolerate statins (32). Hutton and Fergusson (33) reviewed 28 RCTs comparing orlistat to placebo during 6 months. The data showed a significant decrease in total cholesterol and LDL cholesterol with smaller decreases in serum TGL and HDL cholesterol.

Reitsma et al. (24) presented the first study about the effect of orlistat on OFLT, and speculated that the minor absorption of dietary fat with orlistat leads to a decreased formation of chylomicrons and chylomicron-remnants. The reason for the underlying mechanism could be that they are removed from circulation by the liver using the LDL receptor. Reduction in dietary fat absorption by orlistat may decrease the flux of cholesterol and TGL particles in the liver, resulting in the upregulation of hepatic LDL (34). Chylomicron-remnants are rich in cholesterol but poor in TGL, and that means a possible role in the process of atherosclerosis.

Later, others authors (18-20) showed similar results in healthy volunteers. They studied other steps of the TGL metabolism. Suter et al. (18) evaluated the effect of orlistat on postprandial lipemia and lipoprotein particle subclass after the ingestion of moderate and high-fat meals in healthy volunteers. Mean change in large VLDL subclass concentration and mean VLDL size were significantly lower with orlistat. Large VLDL particles are preferentially metabolized to small, dense LDL particles which may have an increased atherosclerotic potential (37). But Suter et al. (18) were not able to discriminate between intestinal chylomicrons and hepatic VLDL. In two studies with Philippine healthy volunteers (19,20), orlistat abolished postprandial peak of TGL and VLDL after a single high-fat meal.

In a study with type 2 diabetic patients, Tan et al. (22) discovered a significant acute effect of a single dose of orlistat on remnant-like particles of cholesterol. PHTGL is an inherent feature of diabetic dyslipidemia, and is frequently found even in diabetic patients with normal fasting triglyceride due to the long residence time of chylomicron and VLDL remnants in circulation (38). Triglyceride-rich lipoprotein remnants are formed by lipoprotein lipase from intestinal chylomicrons in smaller and denser particles. These remnant particles are enriched in cholesterol esters and poor in TGL. Some studies had shown that post-prandial changes in small remnant particles contribute to the severity of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus (39,40).

EFFECT ON FREE FATTY ACIDS (FFA)

Tan et al. (22) also found a significant reduction in plasma FFA in patients with type 2 diabetes after treatment with orlistat which had not been previously reported. Di Somma et al. (26) observed the same results in obese patients with metabolic syndrome, but Sutter et al. (18), in healthy volunteers, and Damci et al. (23) did not find significant differences in type 2 diabetic patients.

Plasma FFA concentrations normally decrease in the early post-prandial period as the release of FFA from adipose tissue is suppressed by insulin and FFA derived from lipolysis of intestinal triglyceride-rich lipoproteins are taken up by the liver and re-esterified into triglyceride. Patients with type 2 diabetes have higher fasting and postprandial FFA (41). Orlistat could reduce FFA possibly by the decreased formation of chylomicrons, but not all authors have found the same results.

EFFECT ON GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)

In obese type 2 diabetic patients, orlistat treatment is associated with improved glycemic control in the long term (42) and also with a lower incidence of type 2 diabetes in individuals with prediabetes (16). The anti-hyperglycemic effect of orlistat has been attributed to weight loss associated with a decrease in insulin resistance. However, the improvement in postprandial glucose levels with orlistat could be related to the improvement

of postprandial secretion of certain incretins, such as GLP-1, due to increased delivery of fats to the distal ileum. An increase of GLP-1 mediated by orlistat could lead to suppressed appetite and improvement in meal-stimulated insulin release.

However, in type 2 diabetic patients we have found three studies with conflicting results over the immediate effect of orlistat on the postprandial GLP-1 response. Damci et al. (23) found that a single dose of orlistat significantly enhanced the postprandial increase in GLP-1 and C-peptide levels and attenuated the postprandial rise in glucose and triglycerides in 29 type 2 diabetic patients.

Pilichiewicz et al. (43) studied, in 7 subjects with type 2 diabetes mellitus, the effect of adding orlistat to a liquid meal containing oil and glucose consumed in the left lateral decubitus position. They found that orlistat potentiates postprandial rises in plasma insulin but attenuates plasma GLP-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) responses. Later, the same group presented another study with 8 type 2 diabetic patients (44), and they once more discovered that the inhibition of fat absorption by orlistat results in a more rapid gastric emptying and a diminished GLP-1 response.

The same group of healthy volunteers (45) showed that the increase in GLP-1 concentrations following a duodenal fat infusion is abolished by lipase inhibition with orlistat.

Sahin et al. (46) found in 16 obese non-diabetic patients that orlistat had no significant effect on postprandial GLP-1, glucose or insulin levels after a mixed meal, although GLP-1 and insulin peaks were delayed into the second postprandial hour after treatment with orlistat.

These contradictions regarding results could be explained by various factors like short life of plasma insulin or GLP-1, different type of hypoglycemic treatments or amount of fat in the OFLT. Furthermore, Beyson et al. (47) demonstrated differential stimulation of GLP-1 release by different types of oral fat (monounsaturated, olive oil; polyunsaturated, safflower oil; saturated, palm stearin). The failure to get this effect with statistical significance may be due to the fact that there was only a single postprandial sampling of blood in these studies (23,43-46).

In a repetitive administration of orlistat over a 10 day period, Di Somma et al. (26) found lower postprandial levels of plasmatic insulin in OFLT with orlistat, but they did not study GLP-1 levels. In our opinion, the results of Damci et al. (23) are more convincing because plasma half-life of C-peptide is 30 minutes, whereas insulin half-life is about 5 minutes.

EFFECT ON GASTRIC EMPTYING

On the other hand, orlistat has been reported to induce accelerated gastric emptying of fat and glucose, as O'Donovan studies (43-45) and other groups have demonstrated (48,49). Moreover, the lack of pancreatic lipase activity in cystic fibrosis with exocrine insufficiency results in an acceleration of gastric emptying due to a reduction in feedback inhibition from lipolytic products in the small intestine (50). Gastric emptying accounts for approximately 35% of the variance in initial postprandial blood glucose concentrations after a 75 g oral glucose load in both healthy subjects (51) and type 2 diabetes (52).

EFFECT ON FASTING NORMOLIPEMIA AND PHTGL PATIENTS

There are patients with fasting normolipemia and PHTGL. Its prevalence has not been established but it is associated with metabolic syndrome components, like androgen obesity, dyslipemia and insulin resistance. This kind of patients could represent the main target of therapy with orlistat. Turker et al. (27) found, in fasting normolipidemic obese women and PHTGL, that 12 weeks of treatment with orlistat plus a low calories diet was associated with a reduction in postprandial TGL, independent of reductions from baseline in weight, waist circumference and insulin resistance.

The prescription label of orlistat establishes that the pharmacologic effect of the drug is observed within 24-48 hours based on the amount of fecal fat excreted (35,36). We have identified in this systematic review 7 papers (18,24) that studied the acute effect of a single dose of orlistat on OFLT. It is important to note this fast effect because it is an expensive treatment and this test could select the responders' patients. OFLT is a test that examines responses to high-fat meal consumption (53) and it is indicated to diagnose PHTGL, in the same way that an oral glucose tolerance test is used for diabetes diagnosis. The association of orlistat to OFLT could offer double interest: diagnosis of PHTGL and orlistat potency in each patient.

Our present review presents several methodological limitations because of the heterogeneity of the studies. The absence of standardization of OFLT is the most important problem regarding its general use. Castro-Cabezas et al. (54) have proposed the autodetermination of diurnal capillary TGL after each meal. Moreover, non-fasting TGL has been used for screening and management of elevated levels of TGL in recent major guidelines (10,11). Secondly, the majority of the study presents a very small number of patients, so their results can only suggest tendencies. Thirdly, there is a very low number of studies for each group of patients, which are joined to the small number of patients in each study, making it impossible to perform a meta-analysis.

CONCLUSION

Despite these limitations, we can conclude that the positive and consistent findings of the included studies suggest that orlistat can help to reduce postprandial plasmatic triglyceride, especially in patients with postprandial hypertriglyceridemia related to obesity, dyslipidemia or type-2 diabetes.

REFERENCES

- Chan DC, Pang J, Romic G and G. Watts GF. Postprandial hypertriglyceridemia and cardiovascular disease: Current and future therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:309.
- Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clinica Chimica Acta* 2014;431:131-42.
- Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor. *Current Medical Research & Opinion* 2014;30:1489-503.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309-16.
- Lindman AS, Veierod MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R. Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian counties study. *Eur J Epidemiol* 2010;25:789-98.
- Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: The Copenhagen City Heart study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011;270:65-75.
- Varbo A, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Benn M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol* 2011;69:628-34.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: Collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2011;123:2292-333.
- Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: An expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258-70.
- Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, Zhang SS, Guo J, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e39062.
- Lindgärde F, on behalf of the orlistat Swedish Multimorbidity Study Group. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000;248:245-54.
- UK Multimorbidity Study Group. Randomized trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* 2002;56:494-9.
- Jarl ST, Boldrin MN, Hauptman J, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- Jadad AR1, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Suter PM, Marmier G, Veya-Linder C, Hänseler E, Lentz J, Vetter W, et al. Effect of orlistat on postprandial lipemia, NMR lipoprotein subclass profiles and particle size. *Atherosclerosis* 2005;180:127-35.
- Gabriel FS, Samson CE, Abejuela ZR, Sicat-Gabriel PR, Sumpio JP, Zacarias MB, et al. Postprandial effect of orlistat on the peaking of lipid level after sequential high fat meals. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10:458-63.
- Abejuela ZR, Macaballug A, Sumpio J, Zacarias M, Mercado-Asis L. Orlistat abolishes postprandial lipid peaking. *Int J Endocrinol Metab* 2009;3:179-86.
- Cintora H, González C, Machain M, Cintora F, Montero J. Efecto agudo de orlistat en la lipemia posprandial. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:99-105.
- Tan KC, Tso AW, Tam SC, Pang RW, Lam KS. Acute effect of orlistat on post-prandial lipemia and free fatty acids in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:944-8.
- Damci T, Yalın S, Balcı H, Osar Z, Korukan U, Ozayazar M, et al. Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27:1077-80.
- Reitsma JB, Castro Cabezas M, De Bruin TW, Erkelens DW. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994;43:293-8.
- Shepard TY, Jensen DR, Blotner S, Zhi J, Guerciolini R, Pace D, et al. Orlistat fails to alter postprandial plasma lipid excursions or plasma lipases in normal-weight male volunteers. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:187-94.
- Di Somma C, Rivellese A, Pizza G, Patti L, De Rosa A, Cipriano P, et al. Effects of short-term treatment with orlistat on growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in obese post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2011;34:90-6.

27. Turker I, Guvener Demirag N, Tanaci N, Uslu Tutar N, Kirbas I. Effects of orlistat plus diet on postprandial lipemia and brachial artery reactivity in normolipidemic, obese women with normal glucose tolerance: A prospective, randomized, controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2006;67:159-73.
28. Tzotzas T, Samara M, Constantinidis T, Tziomalos K, Krassas G. Short-term administration of orlistat reduced daytime triglyceridemia in obese women with the metabolic syndrome. *Angiology* 2007;58:26-33.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Nota informativa de la reunión del Comité de Medicamentos de uso Humano (CMH), celebrada el 11 de marzo de 2014.
30. Halpern B, Halpern A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:305-15.
31. Swinburn BA¹, Carey D, Hills AP, Hooper M, Marks S, Proietto J, et al. Effects of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:254-62.
32. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:180-8.
33. Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: A systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1461-8.
34. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Katsilambros N, Tentolouris N. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism. *Current Diabetes Reviews* 2008;4:340-56.
35. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:82-5.
36. Ahnen DJ, Guerciolini R, Hauptman J, Blotner S, Woods CJ, Wargovich ML. Effect of orlistat on fecal fat, fecal biliary acids, and colonic cell proliferation in obese subjects. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5:1291-9.
37. Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1175-80.
38. Nero N, Syvanne M, Taskinen MR. Postprandial lipid metabolism in diabetes. *Atherosclerosis* 1998;141:S53-55.
39. Mero N, Malmstrom R, Steiner G, Taskinen MR, Syvanne M. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: Relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:167-77.
40. Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, Ozaki M, Kawasaki A, Tanaka T, et al. Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *Am Heart J* 2000;139:305-10.
41. Cooper MB, Tan KCB, Hales CN, Betteridge DJ. Postprandial lipid metabolism and beta-cell function in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus after a mixed meal with a high fat content. *Diabet Med* 1996;13:816-27.
42. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
43. Pilichiewicz A, O'Donovan D, Feinle C, Lei Y, Wishart JM, Bryant L, et al. Effect of lipase inhibition on gastric emptying of, and the glycemic and incretin responses to, an oil/aqueous drink in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3829-34.
44. O'Donovan D, Horowitz M, Russo A, Feinle-Bisset C, Murolo N, Gentilcore D, et al. Effects of lipase inhibition on gastric emptying of, and on the glycaemic, insulin and cardiovascular responses to, a high-fat/carbohydrate meal in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:2208-14.
45. O'Donovan D, Feinle-Bisset C, Wishart J, Horowitz M. Lipase inhibition attenuates the acute inhibitory effects of oral fat on food intake in healthy subjects. *British Journal of Nutrition* 2003;90:849-52.
46. Sahin M, Tanaci N, Yucel M, Tutuncu NB, Guvener N. The effect of single-dose orlistat on postprandial serum glucose, insulin and glucagon-like peptide-1 levels in nondiabetic obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:346-50.
47. Beysen C, Karpe F, Fielding BA, Clark A, Levy JC, Frayn KN. Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia* 2002;45:1533-41.
48. Borovicka J, Schwizer W, Guttmann G, Hartmann D, Kosinski M, Wastiel C, et al. Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: A study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor. *Gut* 2000;46:774-81.
49. Demarchi B, Vos R, Deprez P, Janssens J, Tack J. Influence of a lipase inhibitor on gastric sensitivity and accommodation to an orally ingested meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1261-8.
50. Long WB, Weiss JB. Rapid gastric emptying of fatty meals in pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 1974;67:920-5.
51. Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia* 1996;36:857-62.
52. Jones KL, Horowitz M, Carney BJ, Wishart JM, Guha S, Green L. Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Med* 1996;37:1643-8.
53. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: A meta-analysis. *Current Vascular Pharmacology* 2011;9:271-80.
54. Castro Cabezas M, Halkes CJM, Meijssen S, Van Oostrom AJHHM, Erkelens DW. Diurnal triglyceride profiles: A novel approach to study triglyceride changes. *Atherosclerosis* 2001;155:219-28.
55. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.



Revisión

Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño. Revisión sistemática

Immunological benefits of human milk for the mother and child. Systematic review

María José Aguilar Cordero¹, Laura Baena García², Antonio Manuel Sánchez López², Rafael Guisado Barrilao³, Enrique Hermoso Rodríguez⁴ y Norma Mur Villar⁵

¹Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Grupo de Investigación CTS 367. Hospital Clínico San Cecilio de Granada. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía. Granada, España. ²Departamento de Enfermería. Universidad de Granada. Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía. Granada, España. ³Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico San Cecilio de Granada. Granada, España. ⁴Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada, España. ⁵Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos, Cuba

Resumen

Introducción: la leche es un fluido cambiante formado por lípidos, proteínas, minerales y moléculas inmunes. Las tasas de lactancia materna (LM) exclusiva se encuentran por debajo de los objetivos fijados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que establece que las madres deben dar el pecho de forma exclusiva durante 6 meses y suplementarla con otros alimentos durante los dos primeros años. Si se llevan a cabo esas recomendaciones, las madres y sus bebés se verían beneficiados. La leche materna modifica su composición en función de la edad del bebé, el momento del día, la dieta materna o el grado de plenitud de la glándula mamaria. Estudios recientes apuntan que existe una relación dinámica entre el estado de salud del niño y la composición de la leche de la madre, ya que, incluso, aumenta la producción de anticuerpos ante una infección activa del lactante.

Objetivo: efectuar una revisión sistemática de la literatura científica a base de reunir los conocimientos actuales relacionados con las propiedades inmunológicas de la lactancia materna y de sus efectos en la salud de la madre y el niño.

Métodos: se lleva a cabo una búsqueda sistemática y se seleccionan 21 artículos específicos sobre el tema, siguiendo las directrices PRISMA.

Resultados: los estudios analizados muestran que la leche materna tiene gran cantidad de componentes inmunológicos que aumentan ante las necesidades del bebé. También ofrece beneficios físicos y psicológicos para la madre y el niño y supone, igualmente, un ahorro económico al disminuir los ingresos hospitalarios de los bebés, puesto que disminuye su morbilidad.

Conclusiones: los bebés alimentados con leche materna tienen menos probabilidades de padecer enfermedades gastrointestinales, respiratorias, alérgicas o asma, y también previene la obesidad infantil. Además, la LM tiene efectos beneficiosos para la madre, pues disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. Se deben aumentar las tasas de lactancia materna exclusiva, al menos hasta los 6 meses de vida.

Abstract

Introduction: Milk is a changing fluid composed of lipids, proteins, minerals and immune molecules. The exclusive breastfeeding (BF) rates are below the targets set by the World Health Organization (WHO) who states that mothers should breastfeed exclusively for 6 months and supplement it with other foods during the first two years. If these recommendations are carried out, they would benefit mothers and their babies. Breast milk changes its composition depending on the baby's age, the time of day, the mother's diet or the degree of fullness of the breast. Recent studies suggest that there is a dynamic relationship between the health of children and the composition of breast milk because it increases the production of antibodies against an active infection of the infant.

Objective: Perform a systematic review of the scientific literature, grouping current knowledge gathering related to the immunological properties of breast-feeding and its effects on the health of the mother and child.

Methods: We conducted a systematic search and 21 specific articles on the subject are selected, following the PRISMA guidelines.

Results: The studies analyzed concluded that breast milk has a lot of immune components which increase according to the baby's needs. It also has physical and psychological benefits for mother and child and it also assumed a cost savings by reducing hospital admissions of infants, because it reduces morbidity.

Conclusions: Breast-fed babies have less gastrointestinal, respiratory, allergic diseases or asthma and human milk prevents childhood obesity. In addition, the BF has beneficial effects for the mother; it decreases the risk of breast cancer, cardiovascular disease and metabolic syndrome. Mothers should increase rates of exclusive breastfeeding until at least 6 months.

Palabras clave:

Lactancia exclusiva.
Glándula mamaria.
Morbilidad
gastrointestinal.
Infecciones
respiratorias. Asma.
Cáncer de mama.

Key words:

Exclusive
breastfeeding.
Mammary gland.
Gastrointestinal
morbidity. Respiratory
infections. Asthma.
Breast cancer.

Recibido: 29/10/2015
Aceptado: 19/11/2015

Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, Hermoso Rodríguez E, Mur Villar N. Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño. Revisión sistemática.
Nutr Hosp 2016;33:482-493

Correspondencia:

María José Aguilar Cordero. Departamento de
Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Granada. Av. de la Ilustración, s/n.
18071 Granada
e-mail: mariajaguilar@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

La leche es un fluido complejo; está formado por lípidos, proteínas, hidratos de carbono, vitaminas y factores inmunológicos (1). Es producida por la glándula mamaria, que, a diferencia de otros órganos, se desarrolla de forma más compleja tras el nacimiento, especialmente durante la pubertad. En la mujer embarazada aumenta la producción de gotas de grasa, que elevan el tamaño de las células mamarias. La glándula queda en reposo hasta el alumbramiento de la placenta, debido a los altos niveles de progesterona circulante. Esta etapa es conocida como lactogénesis I. Tras el parto y la expulsión de la placenta, los niveles de progesterona disminuyen, lo que da lugar al inicio de la lactogénesis II, en la que comienza la producción de leche de forma más abundante (2). En la lactogénesis III se mantiene la secreción láctea establecida por el reflejo de succión del recién nacido (3).

El contenido celular de la leche depende de varios factores, como la plenitud de la glándula mamaria, la etapa de la lactancia, el estado de salud de la pareja madre/bebé, la permeabilidad de la membrana basal y el desarrollo del epitelio mamario (4). Esto quiere decir que existe una gran heterogeneidad en la composición de la leche de una mujer a otra, y que se modifica al adaptarse a las necesidades de su bebé.

El hidrato de carbono más importante de la leche humana es la lactosa, disacárido compuesto por glucosa y galactosa, que representa el 90% del total de hidratos de carbono de la LM. Los oligosacáridos, por su parte, abundan más en la leche humana que en la de vaca y tienen un importante efecto bacteriostático, al inhibir la adhesión bacteriana y vírica a la superficie epitelial. La lactasa está localizada en las vellosidades intestinales y su función es hidrolizar la lactosa para facilitar la absorción del calcio. La galactosa es un carbohidrato imprescindible para la elaboración de galactolípidos, esenciales a su vez para el correcto desarrollo del sistema nervioso central.

La leche humana madura tiene un componente proteico pequeño en comparación con la leche de otros animales. Las proteínas de la leche de la mujer son homólogas, por lo que disminuye el riesgo de reacciones alérgicas, a diferencia de lo que ocurre con la leche de vaca. En las proteínas de la LM se pueden distinguir varios compuestos, como la caseína y la seroalbúmina. El nitrógeno no proteico (NNP) se encuentra en grandes cantidades en la leche de la mujer y su concentración depende de la dieta materna y del tiempo de lactancia. La urea es su componente principal, pues constituye el 40% del NNP. Los nucleótidos forman entre el 10% y el 20% del NNP de la LM. Aunque su función no es del todo conocida, se sabe que inciden en la inmunidad humorar y celular, así como en el crecimiento del sistema gastrointestinal. Otras proteínas presentes en la leche materna son la carnitina, la taurina y aminoácidos libres y péptidos, en menor proporción (3).

Dentro de los componentes de la leche se puede afirmar que los lípidos y los factores inmunológicos son variables y sensibles al cambio, ya sea por factores internos o por factores externos.

La grasa constituye uno de los componentes más importantes y variables de la leche humana, ya que proporciona el 45-55% de la energía total que recibe el lactante (5,6). Algunos estudios

apuntan que la cantidad de lípidos de la leche es dependiente de la grasa acumulada durante la gestación, aunque una parte de ellos, como los ácidos grasos, pueden verse influidos por la dieta materna (7) o por su peso corporal. Se ha descrito que la leche de madres con sobrepeso u obesidad presenta menos cantidad de lípidos totales (8), pero una mayor proporción de ácidos grasos saturados (9). Los triglicéridos, por su parte, también parecen modificarse en función de diversas patologías, como la preeclampsia, con la que tiene lugar un pico de trigliceridemia mayor que en las mujeres sanas (10). El contenido graso de la leche materna varía además con el grado de plenitud de la glándula mamaria y el tiempo transcurrido desde la alimentación del bebé, para alcanzar su pico máximo a los 30 minutos de la última toma (11). De esta forma, se observa que los lípidos son uno de los componentes más influenciables por diversos factores y que la obesidad materna modifica de forma importante la composición de la leche, y tener consecuencias negativas para el bebé (12).

Por otro lado, existen diferencias en la concentración de anticuerpos de la LM, entre los que se encuentran IgM e IgG, con valores más bajos, en los que la Inmunoglobulina A secretora (IgAs) es el anticuerpo principal que proporciona inmunidad al lactante (13,14), lo que indica la existencia de un vínculo inmunológico entre madre e hijo. En este sentido, otro de los compuestos objeto de la investigación actual se centra en la lactoferrina, secretada a través de la leche y cuya función consiste en conferir inmunidad en la vida temprana, mientras el propio sistema inmune del bebé se hace competente (15).

El recién nacido tiene un sistema inmune inmaduro y está expuesto a gran cantidad de microorganismos extraños desde el mismo momento de su nacimiento (16). El 90% de las infecciones que afectan a los seres humanos utiliza las mucosas como puerta de entrada, por lo que la capacidad immunomoduladora que confiere la leche materna es de vital importancia desde el periodo neonatal (17). En la reunión de expertos celebrada en Ginebra en el año 2001 se constata que "la lactancia natural es la mejor forma de proporcionar un alimento ideal para el crecimiento y el desarrollo sano del lactante; también es parte integrante del proceso reproductivo, con repercusiones importantes en la salud de las madres". De esta forma, se establece que durante los 6 primeros meses de vida los lactantes deben ser exclusivamente alimentados con lactancia materna, como recomendación de salud pública mundial (18). A pesar de ello, tan solo un 35% de todos los lactantes son alimentados con lactancia natural exclusiva durante los primeros 4 meses de vida; la malnutrición es la causa del 60% de las defunciones registradas en el mundo cada año de niños menores de 5 años (19).

Según la Encuesta Nacional de Salud realizada en España por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en los años 2011-2012, un 66,2% de los lactantes son amamantados exclusivamente con leche materna a las 6 semanas de vida; a los 3 meses, baja al 53,6%; y a los 6 meses, únicamente lo hace un 28,5% (20), por lo que la adhesión a la LM sigue estando por debajo de lo deseado. Las tasas más bajas de lactancia materna se presentan en aquellas mujeres con embarazos complejos, especialmente por obesidad y diabetes (21,22). Las mujeres obesas tienen más

probabilidades de experimentar lactogénesis retardada (23), lo cual predice, a su vez, el abandono de la lactancia materna exclusiva (24). Este hecho pone de relieve la necesidad y conveniencia de las campañas de salud pública y apoyo profesional, de modo que se mejore la adhesión a la LM en distintos grupos de mujeres, especialmente a las de riesgo (25,26).

Aunque las recomendaciones indican que la lactancia materna es beneficiosa en los primeros 6 meses de vida (27), se ha estudiado la variación de los componentes de la leche más allá del primer año de vida del niño. De esta forma, se describe que la LM conserva la mayoría de sus propiedades en el segundo año de lactancia, por lo que su continuidad sería beneficiosa incluso en esa etapa. Tan solo se observa una disminución de la cantidad de ciertos minerales, tales como el zinc y el calcio, pero que podrían ser añadidos a la dieta complementaria del bebé (28).

Otra importante población es la constituida por los recién nacidos pretermínos. Varios estudios han demostrado los beneficios que obtienen estos bebés al ser alimentados con la leche de su madre (26), ya que se absorbe mejor que la leche de fórmula y el vaciamiento gástrico es más rápido. En algunas ocasiones, como en los bebés menores de 1.500 g de peso, es necesario suplementar la leche humana, aunque se sabe también que la LM de madres con hijos prematuros tiene cantidades significativamente mayores de grasas y proteínas.

A pesar de las dificultades éticas y metodológicas que entraña la investigación, en este sentido, varios estudios coinciden en mostrar un efecto protector de la lactancia materna contra el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), de origen multifactorial. Otros factores protectores contra ese SMSL son la posición en decúbito supino y la prevención del tabaquismo materno, cuya prevalencia es menor en mujeres que dan el pecho a sus hijos (3).

La lactancia materna ha demostrado ser beneficiosa tanto para la madre como para el bebé. Cada uno de sus componentes y la variedad que se manifiesta entre una mujer y otra la dotan de un gran interés para el estudio científico. Por otra parte, los costos relacio-

nados con una lactancia materna inadecuada son elevados, ante los gastos en la salud de los niños cuyas enfermedades podrían evitarse, así como en el importe invertido en la leche artificial (LA) (29-31).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura científica a base de reunir los conocimientos actuales relacionados con las propiedades inmunológicas de la lactancia materna y sus efectos en la salud de la madre y del niño.

MÉTODOS

La revisión que se presenta fue elaborada siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El propósito de estas es garantizar que los artículos incluidos en la revisión son revisados en su totalidad y de forma transparente. Como tal, las directrices PRISMA usan una lista de control de 27 ítems que detallan los requisitos para cada sección de la revisión (es decir, título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión) y un diagrama de flujo de cuatro fases que detalla la inclusión o la exclusión de cada artículo (Fig. 1).

Para la presente revisión se han efectuado búsquedas en bases de datos, como Scopus, Pubmed, plataforma Web of Science (WOS) y en webs oficiales de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) o la Organización de Naciones Unidas (ONU).

Para la utilización correcta de los términos de búsqueda se consultó la edición 2014 de los descriptores en Ciencias de la Salud, en la página <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>. Las palabras clave utilizadas han sido: *lactancia exclusiva, glándula mamaria, morbilidad gastrointestinal, infecciones respiratorias, asma, cáncer*.

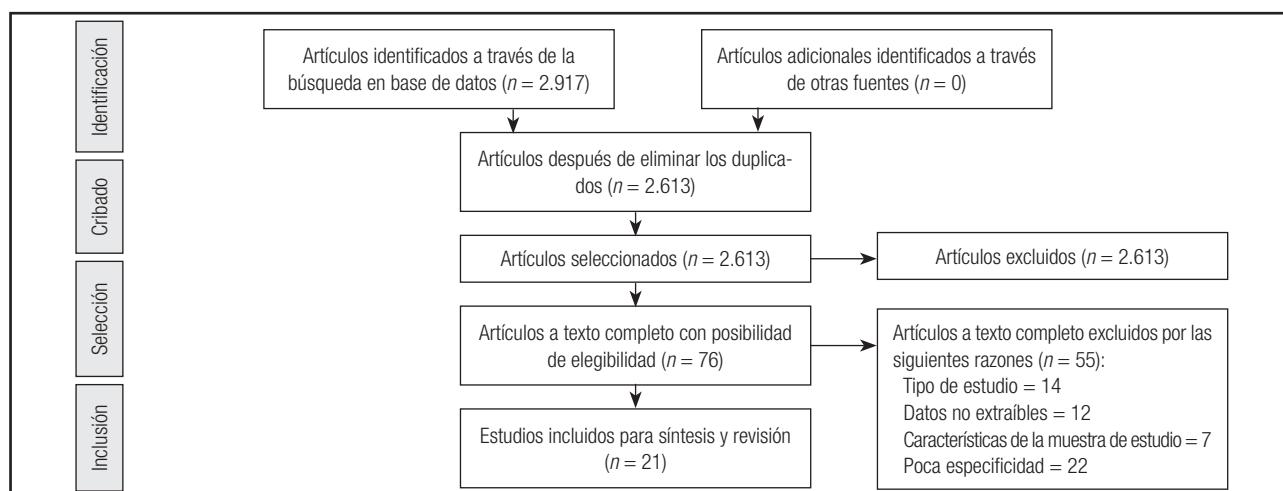


Figura 1.

Diagrama de selección de artículos.

cer de mama. También en idioma inglés: *Exclusive breastfeeding, Mammary gland, Gastrointestinal morbidity, Respiratory infections, asthma, Breast cancer.*

La búsqueda se llevó a cabo por los autores de la investigación mediante la lectura y síntesis de la información recogida, para recoger los artículos cuyo contenido estaba dotado de mayor relevancia, especificidad y evidencia científicas.

En la tabla I se recoge el número de artículos encontrados en función de las palabras clave y las bases de datos utilizadas.

- Número de artículos incluidos: 76.
- Número de artículos duplicados: 354.
- Número de artículos a texto completo excluidos y razón de exclusión: 45 artículos, por poca especificidad con el tema a tratar o errores de metodología.

En total se seleccionaron 76 artículos para esta revisión, procediendo a la lectura crítica de todo el documento al finalizar el proceso.

RESULTADOS

Véase la tabla II.

DISCUSIÓN

COMPONENTES INMUNOLÓGICOS DE LA LECHE MATERNA

Como ya se ha mencionado, la leche materna es un fluido dinámico, cuya composición varía en función de múltiples factores, como la edad del bebé, el momento del día o la nutrición materna, entre otros. De esta forma se demuestra su capacidad para adaptarse a las necesidades concretas del niño.

Se pueden distinguir tres tipos bien diferenciados: el calostro, la leche de transición y la leche madura (3).

El precalostro se encuentra acumulado en los alveolos durante el último trimestre de la gestación. En su composición predominan, mayoritariamente, exudado plasmático, células, inmunoglobulinas, lactoferrina, seroalbúmina, cloro, sodio y lactosa.

El calostro es un compuesto complejo y de pequeño volumen. Tiene una densidad alta y está presente en el último trimestre

de la gestación. Posee un bajo contenido en grasas y lactosa, para adaptarse así a las necesidades calóricas del bebé en sus primeras semanas de vida. Tiene un alto contenido en inmunoglobulinas, proteínas, minerales, lactoferrina y leucocitos.

La leche de transición es un compuesto también muy cambiante; en relación con la del calostro, disminuye su concentración de inmunoglobulinas y proteínas e incrementa la de lactosa y grasas. Suele durar desde el sexto día hasta el final de la segunda semana posparto.

La leche madura se da a partir de la tercera semana posparto. En esta tercera fase, la leche también experimenta variaciones en función de la etapa de la lactancia, la hora del día, la nutrición de la madre y la edad gestacional del bebé. Tiene más proteínas, ácido sálico, vitaminas liposolubles E, A, K y carotenos; también es superior el contenido de minerales, sodio, zinc, hierro, azufre, potasio, selenio y manganeso (3).

El contenido celular de la leche humana fue observado por primera vez por el microscopista Anthony Van Leeuwenhoek (1632-1723), quien asoció su presencia a la exfoliación de la glándula mamaria (4). Posteriormente, con el avance de la tecnología se ha podido determinar que las células de la leche provienen tanto de la glándula mamaria como de la circulación sanguínea materna.

Desde el inicio de la década de 1990 se ha descrito que la leche humana contiene citocinas y factores inmunomoduladores. Los primeros en ser detectados fueron el TNF- α y la IL-6. Posteriormente, también IL-10, IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA e IL-8. En algunos casos el origen parecía ser las células inmunes presentes en la glándula mamaria (monocitos y macrófagos), aunque las células epiteliales también se han mostrado capaces de secretar citoquinas a la leche materna. Asimismo, se ha observado que linfocitos procedentes de la glándula mamaria en cultivo, y con la estimulación apropiada, producían IL-2, IL-3, IL-4, IL-10, IFN- γ y TNF- α . Más tarde se han detectado también MCP1, TGF- β , M-CSF, VEGF, proteínas de adhesión celular (como la E-selectina), marcadores linfocitarios (como el sCD30), MIF, EGF, GRO (growth-related oncprotein) y angiogenina. Diversos factores influyen en la concentración de citocinas en la leche humana y con una amplia variabilidad entre individuos: a) el tiempo transcurrido después del parto (en la mayoría de los casos, las concentraciones son máximas hasta las 48 horas posparto, para luego decrecer); b) en el tiempo transcurrido previo al parto (el hecho de que el nacimiento sea prematuro o no influye en la producción de citocinas en la

Tabla I. Combinaciones de palabras clave y artículos encontrados

Palabras clave	SCOPUS	PUBMED	Web of Science
<i>Exclusive breastfeeding</i>	2.917	34.319	7.199
<i>Breastfeeding AND Mammary gland</i>	116	229	193
<i>Breastfeeding AND Gastrointestinal morbidity</i>	55	231	61
<i>Breastfeeding AND Respiratory infections</i>	467	903	673
<i>Breastfeeding AND Asthma</i>	513	850	718
<i>Breastfeeding AND Breast cancer</i>	621	1.583	731

Tabla II.

Autores	Lugar/año	Muestra	Método	Conclusiones
<i>Lactancia materna: beneficios para la madre</i>				
González Jiménez y cols. (32)	España/2013	n = 504 historias clínicas de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama	Estudio retrospectivo	La lactancia materna durante más de 6 meses protege a las mujeres no fumadoras de padecer cáncer de mama
Ramezani y cols. (33)	Irán/2014	n = 925 mujeres agrupadas por tiempo de lactancia: 1) nunca, 2) entre 1-6 meses, 3) entre 7-12 meses, 4) entre 13-23 meses y 5) 24 meses o más	Estudio prospectivo de cohortes	La LM con una duración superior a un año tiene un efecto protector contra el síndrome metabólico materno
Gunderson y cols. (34)	California/2014	n = 1.007 mujeres clasificadas en función del tipo de lactancia a partir de las 6-9 semanas posparto	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor adhesión a LM exclusiva se asoció con menores niveles de triglicéridos y leptina en ayunas, así como con aumento de HDL-colesterol en las madres - Los hallazgos sugieren que la lactancia materna tiene efectos favorables en los biomarcadores relacionados con la diabetes materna
<i>Lactancia materna y obesidad infantil</i>				
Li y cols. (35)	Maryland/2010	n = 1.250 lactantes alimentados con LM/LA seguidos durante un año	Estudio prospectivo observacional	Los niños alimentados con LA en la primera infancia tienen menos autorregulación de la ingesta que los alimentados con LM, por lo que aumentan las probabilidades de obesidad infantil
Chivers y cols. (36)	Australia/2010	n = 1.330 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 14 años	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - Los períodos de LM exclusiva inferiores a 4 meses, así como la introducción temprana de otro tipo de lactancia, se asoció significativamente con sobrepeso y obesidad - La relación entre la alimentación infantil y el IMC se mantuvo hasta la edad de 14 años
De Kroon y cols. (37)	Holanda/2011	n = 2.604 jóvenes de entre 18-28 años de edad	Estudio retrospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - La lactancia materna exclusiva se relacionó con menor IMC en la edad adulta - Los alimentados en la infancia con LM tenían en la edad adulta una dieta más saludable
González y cols. (38)	España/2014	n = 976 niños y adolescentes, de 10-15 años de edad	Estudio retrospectivo observacional	<ul style="list-style-type: none"> - El peso al nacer se relaciona directamente con el desarrollo de síndrome metabólico (SM) - Se observa una asociación inversa entre la cantidad de tiempo que los sujetos habían sido amamantados y un diagnóstico positivo SM en la infancia y la adolescencia
<i>Lactancia materna e infecciones del niño</i>				
Breakey y cols. (15)	EE. UU./2015	30 madres y 30 lactantes. 110 muestras de leche materna	Estudio prospectivo observacional	<ul style="list-style-type: none"> - Los niveles de IgAs elevados en la LM actúan como biomarcadores en los niños sanos y el aumento de la lactoferrina es un biomarcador que señala la presencia de enfermedades en el niño - La IgAs tiene un efecto protector contra las enfermedades infantiles, especialmente gastrointestinales
Smilowitz y cols. (39)	California/2013	8 mujeres con diabetes gestacional (DG) y 16 sin DG	Estudio observacional de cohortes	La concentración total de IgAs en la leche materna de las mujeres con DG fue 63,6% menor en los primeros 14 días en comparación con las mujeres sin DG

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (Cont.).

Autores	Lugar/año	Muestra	Método	Conclusiones
Riskin y cols. (40)	Israel/2012	n = 31; 12 lactantes con infección vírica: gastroenteritis, infección del tracto respiratorio superior, urinaria, neumonía, otitis aguda, meningitis y celulitis periorbital	Estudio observacional de cohortes	Durante la infección activa del lactante se produce un aumento de las células inmunológicas en la leche materna
Duijts y cols. (41)	Holanda/2010	n = 7.893 lactantes. Cohortes: 1) nunca LM; 2) mixta durante menos de 4 meses; 3) mixta de 4 a 6 meses; 4) LM exclusiva durante 4 meses, no a partir de entonces; 5) LM exclusiva durante 4 meses, a partir de entonces mixta, y 6) LM exclusiva durante 6 meses	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - La lactancia exclusiva hasta los 4 meses seguidos de lactancia mixta se asoció con una reducción significativa de las enfermedades infecciosas respiratorias y gastrointestinales en los lactantes - La LM exclusiva hasta los 6 meses fue más protectora que dar lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses combinándola con lactancia mixta
Bahl y cols. (42)	OMS/2005	9.424 bebés de entre 18 y 42 días de vida (2.919 en Ghana, 4.000 en la India y 2.505 en Perú)	Estudio prospectivo observacional	Los bebés alimentados con lactancia artificial tenían un mayor riesgo de morbilidad en comparación con los que habían sido amamantados
Lin y cols. (43)	China/2014	n = 882: 316 niños con enfermedad boca-mano-pie y 566 niños sanos	Estudio retrospectivo de cohortes	La lactancia materna exclusiva tiene un efecto protector contra la enfermedad boca-mano-pie durante los 2 primeros años de vida
Yamakawa y cols. (44)	Japón/2015	n = 43.367 niños de entre 6 meses y 3 años y medio	Estudio prospectivo observacional	La LM se asoció con un menor riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias, incluso después de la infancia
Ajetunmobi y cols. (45)	Escocia/2015	n = 502.948 bebés, de los que se registran datos sobre alimentación e ingresos hospitalarios	Estudio retrospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - Los niños que no tuvieron LM exclusiva en las primeras 6-8 semanas de vida tienen mayor riesgo de hospitalización - Los bebés alimentados con lactancia mixta y fórmula eran más pequeños y se quedaron más tiempo ingresados en el hospital que los alimentados con LM
Ladomenou y cols. (46)	Grecia/2010	n = 926 niños seguidos durante el primer año de vida	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - Los niños alimentados con LM exclusiva cursaron con menos procesos infecciosos que los alimentados con lactancia mixta o artificial en el primer año de vida - La lactancia mixta no demostró tener efectos protectores contra las infecciones en el primer año
Fisk y cols. (47)	Reino Unido/2011	n = 1.764 niños de los que se recogen datos sobre alimentación y enfermedades en la infancia	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - Una mayor duración de la LM se asoció con caídas graduales en la morbilidad gastrointestinal y respiratoria en la infancia - La LM demostró ser efectiva después de los 6 meses de edad, especialmente contra episodios diarreicos
<i>Lactancia materna: asma y alergias</i>				
Hogendorf y cols. (48)	Polonia/2013	n = 84 niños: 7 con alergia alimentaria y 77 sin alergia seguidos durante 2 años	Estudio prospectivo de cohortes	Las madres cuyos hijos presentaron alergia a alimentos contaban con niveles menores de IgAs en su leche en comparación con las madres de niños no atópicos
Silvers y cols. (49)	Nueva Zelanda/2012	1.105 niños agrupados según duración de LM exclusiva y momento y tipo de alimentación complementaria	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> - La LM protege al niño contra el asma entre los 2 y los 6 años de edad - La protección de la LM fue mayor en niños atópicos de más de 3 años

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (Cont.).

Autores	Lugar/año	Muestra	Método	Conclusiones
Kull I y cols. (50)	Suecia/2010	n = 3.825 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 8 años de edad	Estudio prospectivo de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> – Los niños amamantados durante 4 meses o más tenían una función pulmonar mejor a los 8 años – La LM exclusiva se asoció con menor riesgo de asma hasta los 8 años
Soto-Ramírez y cols. (14)	EE. UU./2012	n = 178 madres lactantes	Estudio prospectivo observacional	<ul style="list-style-type: none"> – Niveles más altos de TGF-β1 e IgA en el suero se relacionaron con una disminución del 69% y un 77% de asma en el lactante, respectivamente – En este estudio, los marcadores séricos maternos IL-13 e IL-5 aumentaron el riesgo de enfermedad asmática del niño

leche humana); y c) la existencia de complicaciones durante el embarazo o durante el parto, como la preeclampsia. Pozo-Rubio y cols. (51) observaron en un estudio del año 2011 que algunas cepas de bifidobacterias presentes en la leche humana cumplían importantes funciones en la protección de la mucosa intestinal del lactante mediante la modulación de las citocinas.

Además, la leche materna contiene oligosacáridos y glicanos, que ejercen un efecto prebiótico y estimulador de la maduración del sistema inmune del neonato. Dos cepas de probióticos, los lactobacilos *L fermentum* CECT5716 y *L salivarius* CECT5713, han sido también encontrados en la leche humana y muestran efectos inmunomoduladores opuestos (el primero es inmunoestimulador y el segundo, antiinflamatorio).

Otras células inmunológicas importantes son los leucocitos, que pueden constituir una parte importante del contenido celular de la leche, en función de la etapa en la que se encuentre. En el calostro humano, los macrófagos son el tipo de leucocitos predominantes (40-50% de los leucocitos totales), seguido por los neutrófilos polimorfonucleares (40-50% de los leucocitos totales) y linfocitos (5-10% de los leucocitos totales) (4,52). Algunas investigaciones han tratado de determinar si los factores inmunológicos de la leche cambian como resultado de una infección infantil. Hassiotou y cols. (13) observaron que los leucocitos de la leche materna y el contenido de macrófagos aumentaban durante las infecciones y disminuían significativamente después de su recuperación para volver a sus niveles basales.

Actualmente, varios estudios tratan de determinar la relación existente entre dos moléculas de la LM que parecen tener un importante papel en la protección inmunológica del lactante: la lactoferrina humana y la immunoglobulina A secretora (IgAs). La lactoferrina es producida en las células epiteliales mamarias y secretada a través de la leche (53). La IgAs es producida por las células B de la glándula mamaria. En el estudio realizado por Breakey y cols. (15) plantearon la hipótesis de que la variación de la concentración de lactoferrina y IgAs en la leche humana tenía que ver con el desarrollo de los síntomas de la enfermedad, en una muestra de 30 recién nacidos en un entorno con alta exposición a los patógenos. Los resultados mostraron que las concentraciones de lactoferrina y IgAs en la leche se relacionan

con la enfermedad de los lactantes, de forma que, a medida que aumenta la IgAs disminuye la tasa de enfermedad. Por el contrario, cuando aumentan los niveles de lactoferrina se presentan mayores tasas de enfermedad. Estas relaciones indican la existencia de un poder predictivo de inmunofactores de la leche, como biomarcadores. Así, se concluye que altos niveles de IgAs pueden considerarse biomarcadores para un niño sano y el aumento de lactoferrina como biomarcador de un niño enfermo.

En el estudio efectuado por Smilowitz y cols. (39) en el año 2013 se refiere que la concentración de IgAs es un 63,6% inferior en la leche de mujeres diabéticas respecto a la población general. Este hecho se mantuvo, al menos, durante 14 días posparto, lo que demuestra que algunas patologías maternas pueden influir negativamente en la composición de la LM.

LACTANCIA MATERNA: BENEFICIOS PARA LA MADRE

La lactancia materna tiene efectos positivos en la salud de las mujeres. Uno de los más inmediatos es la reducción del riesgo de hemorragia posparto, ya que la succión del bebé estimula la producción de oxitocina, que actúa provocando la salida de la leche y la contracción del útero. De esta forma, las mujeres que inician LM de forma temprana presentan también un menor riesgo de anemia posparto (54). Algunos estudios apuntan que el cese de la LM también puede conllevar consecuencias negativas para la salud materna.

Un ejemplo de ello es el estudio realizado con modelo animal (ratas) por Poole y cols. (55), que observaron que la interrupción de la lactancia tenía efectos negativos en la función cardiovascular materna y aumentaba el tejido adiposo. Estos resultados están en consonancia con los descritos por Aguilar y cols. (56), que concluyeron, tras una revisión sistemática de 61 artículos, que las mujeres que dan el pecho tienen tensiones más bajas, mejores parámetros metabólicos y un riesgo menor de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes en el futuro.

En el año 2014 Ramezani y cols. (33) llevaron a cabo un estudio de cohortes en una muestra de 925 mujeres. Establecieron

cinco grupos, en función de la duración de la lactancia: 1) nunca ha dado el pecho, 2) lo ha dado entre 1 y 6 meses, 3) entre 7 y 12 meses, 4) entre 13 y 23 meses y 5) 24 meses o más. De esta forma, concluyeron que la LM con una duración superior a un año tiene un efecto protector contra el síndrome metabólico materno. Resultados parecidos fueron descritos en el mismo año por Gunderson y cols. (3). El objetivo fue determinar si el aumento de la intensidad de la lactancia se asociaba de manera gradual con menores niveles de lípidos y lipoproteínas atrogénicas, ácidos grasos libres (AGL) y la leptina (biomarcador de resistencia a la insulina) en 6-9 semanas después del parto. Todo ello entre 1.007 mujeres que habían padecido diabetes gestacional durante el embarazo. Concluyeron que no solo mejoraron todos estos parámetros metabólicos, sino que, a mayor duración de la lactancia, las mujeres presentaban niveles más altos de HDL-colesterol. Algunas de estas patologías, como el síndrome metabólico o la diabetes, son más frecuentes en mujeres con sobrepeso u obesidad. En este sentido, Brekke y cols. (57) mostraron en su estudio resultados esperanzadores, pues llegaron a concluir que las mujeres lactantes con un IMC elevado se ven muy beneficiadas con la práctica de ejercicio físico, en combinación con una dieta adecuada. Por otro lado, describen que las mujeres que daban el pecho, pero no siguieron dieta, vieron reducido su HDL-colesterol, algo opuesto a lo descrito por Gunderson.

Otro de los beneficios de la LM referido en diversos estudios es su papel protector contra el desarrollo del cáncer de mama. Este tipo de cáncer es el más extendido entre las mujeres jóvenes de los países occidentales. González y cols. (32) llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que analizaron 504 historias clínicas de mujeres que habían padecido cáncer de mama. Determinaron que la lactancia materna durante más de 6 meses no solo aportaba numerosos beneficios para la salud de los niños, sino que disminuía la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en madres no fumadoras. En otro estudio de Aguilar y cols. (58) se muestra una correlación significativa entre el tiempo de lactancia materna y la edad de diagnóstico del cáncer de mama, entre las pacientes con antecedentes familiares y personales de cáncer. En este estudio se confirma también que períodos prolongados de lactancia al pecho parecen disminuir el riesgo y la incidencia del cáncer de mama.

Como se puede observar, la LM tiene efectos muy positivos para la salud de las mujeres, tanto a corto como a largo plazo. Además, aporta beneficios comunes a la madre y al bebé, ya que favorece el vínculo y el apego entre ellos (59).

LACTANCIA MATERNA: BENEFICIOS PARA EL BEBÉ

LM y obesidad infantil

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define "sobrepeso" como un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 y "obesidad" como un IMC superior a 30. En las últimas estimaciones llevadas a cabo por UNICEF, la OMS y el Banco Mundial (WB), que

comprenden el periodo entre el año 2000 y el 2013, el número de niños con sobrepeso en todo el mundo aumentó de 32 a 42 millones. Si esta tendencia continúa en aumento, se estima que la prevalencia de sobrepeso de los niños menores de 5 años se elevará al 11% en todo el mundo para el año 2025, lo que significaría que 70 millones de lactantes y niños pequeños se verán afectados, frente a solo el 7% que existía en el año 2012 (60).

En los países de grandes poblaciones, como EE. UU., la obesidad infantil se ha convertido en un grave problema de salud pública (61). En el caso de España, se ha estimado que 4 de cada 10 jóvenes presentan sobrepeso u obesidad (62). En 2012, González y cols. (63) estudiaron la prevalencia de sobrepeso y obesidad en una muestra de escolares de Granada, con edades comprendidas entre 9 y 17 años. Sus resultados apuntan a una prevalencia general de sobrepeso en los dos sexos del 22,03% y una tasa de obesidad del 9,12%. Se observa que esos porcentajes se encuentran por encima de la media nacional. El IMC y el perímetro de la cintura constituyen indicadores antropométricos precisos para predecir el riesgo cardiovascular en sujetos no adultos (64). En otro estudio González y cols. (38) determinaron que, a menor duración de la lactancia materna, mayor probabilidad de diagnóstico positivo de síndrome metabólico durante la infancia y la adolescencia.

Por otra parte, el exceso de peso en edades tempranas conlleva consecuencias negativas a nivel psicológico. Un reflejo de ello es el resultado del estudio de Aguilar y cols. (65), en el que se muestra que los niños que padecen sobrepeso y obesidad presentan un nivel de motivación más bajo, circunstancia que se manifiesta por una mayor tendencia hacia la frustración y mayores dificultades para alcanzar sus metas. Todo esto recalca la necesidad de evitar el exceso de peso de los niños. En este sentido, varios estudios apuntan que los niños alimentados con lactancia materna tienen menos riesgo de padecer sobrepeso u obesidad en su futuro. Chivers y cols. (36) efectuaron un estudio en una muestra de 1.330 niños, a los que se les valoró desde el nacimiento hasta los 14 años. Los resultados mostraron que los períodos de LM exclusiva inferiores a 4 meses, así como la introducción temprana de otro tipo de lactancia, se asocian significativamente con sobrepeso y obesidad. La relación entre el tipo de alimentación en la infancia y el IMC se mantuvo hasta los 14 años. Estos resultados están en consonancia por los descritos por De Kroon y cols. (37) en su estudio retrospectivo con 2.604 jóvenes, de entre 18 y 28 años de edad. Las conclusiones fueron que la lactancia materna exclusiva se relacionaba con un menor IMC y una dieta más saludable en la vida adulta.

En el año 2010, el grupo formado por Li y cols. (35) se propuso determinar si el efecto de la LM en la reducción del sobrepeso infantil se debía a la capacidad de dotar al lactante de autorregulación de su ingesta. Concluyeron que la alimentación temprana con biberón tenía que ver con un aumento de la cantidad de comida que ingerían posteriormente en la infancia. Esta relación también se daba aunque la leche administrada mediante biberón fuera leche materna extraída, por lo que es posible que el efecto regulador de la ingesta esté determinado por la succión directa del pecho, más que por el tipo de leche tomada.

El grupo de Kramer y cols. (66) estudió utilizando un método novedoso. El objetivo fue examinar la asociación entre el tamaño

del bebé con las decisiones de alimentación subsiguientes, es decir, estableciendo una causalidad inversa. Observaron que los bebés que en las visitas al pediatra tenían un menor tamaño tenían más probabilidades de ser destetados pronto. Por el contrario, los bebés con un tamaño mayor eran amamantados durante un periodo de tiempo más largo. Es de destacar que en los lugares con alta prevalencia de desnutrición, la lactancia materna se fomenta como una forma de compensación para los bebés de pequeño tamaño. En los países desarrollados, sin embargo, el tamaño más pequeño puede disminuir la confianza de la madre en su capacidad para proporcionar suficiente nutrición a su bebé, lo que conduce al suplemento con leche de fórmula y al destete.

A pesar de todos estos resultados, se recalca la necesidad de adherirse a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de que los bebés reciban lactancia materna exclusiva durante 6 meses y de forma complementaria con otro tipo de alimentación durante 2 años. Y ello porque las tasas de LM continúan siendo muy inferiores a las esperadas, lo que se observa incluso en países desarrollados, como EE. UU., en donde el 75% de los niños comienza LM y a los 6 meses tan solo el 16% la toma de forma exclusiva (67).

LM e infecciones del niño

La leche materna protege de forma activa y pasiva al lactante, gracias a su riqueza en inmunoglobulinas, lactoferrina, lisozima, citoquinas y otros numerosos factores inmunológicos, como leucocitos maternos, que proporcionan inmunidad activa y promueven el desarrollo de la inmunocompetencia del bebé (68). En este sentido, se han descrito importantes hallazgos a través de diversos estudios, al mostrar el papel protector que ejerce la LM ante diversas enfermedades. Uno de estos estudios es el efectuado por Riskin y cols. (40), en el que analizaron la leche de madres cuyos bebés estaban padeciendo algún tipo de infección. La muestra estaba formada por 31 lactantes, de los cuales 12 tenían infección vírica, 1 gastroenteritis, 5 infección del tracto respiratorio superior, 5 infección urinaria, 2 neumonía, 1 otitis aguda, 4 meningitis y 1 celulitis periorbital. Los resultados apoyan la teoría de que existe una conexión inmunológica dinámica entre las madres y los lactantes que padecen una infección activa, ya que se observó un aumento del número total de leucocitos de la sangre, específicamente del número de macrófagos, y TNF- α .

La revisión de la literatura científica publicada en los últimos años muestra una reducción muy significativa de la morbilidad infantil de los niños con LM exclusiva durante al menos 6 meses (69,70). Las infecciones más frecuentes en la infancia son las de tipo gastrointestinal y respiratorio. El grupo formado por Duijts y cols. (41) se propuso determinar la asociación entre el tipo de lactancia del bebé y la prevalencia de este tipo de infecciones. Sus resultados mostraron que la lactancia materna exclusiva durante 4 meses, seguida de lactancia mixta, se ve asociada con una reducción significativa de las enfermedades

infecciosas respiratorias y gastrointestinales de los lactantes. Sin embargo, la LM exclusiva hasta los 6 meses se manifestó como más protectora que esa lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses y mixta después. Fisk y cols. (47) estudiaron en el Reino Unido el mismo objetivo, para concluir que una mayor duración de la LM se asocia con caídas graduales de la morbilidad gastrointestinal y respiratoria en la infancia. Sus resultados muestran que, aunque el efecto protector de la LM es más significativo en los primeros 6 meses, sigue siendo efectiva después, especialmente contra episodios diarreicos; por ello, se apoya su continuidad de forma complementaria con otro tipo de alimentación. En un estudio más reciente llevado a cabo por Yamakawa y cols. (44) en 2015, se afirma que la LM se asocia con un menor riesgo de hospitalización por infecciones de las vías respiratorias durante la infancia. A diferencia de los anteriores estudios descritos, en este no se encuentra esa asociación en períodos tempranos (entre 6 y 18 meses de vida), por lo que se sugiere que la inmunidad que confiere está más presente en etapas tardías.

Respecto al efecto inmunológico de la LM exclusiva frente a la lactancia mixta, Ladomenou y cols. (46) trabajaron con 926 niños a los que siguieron durante su primer año de vida. Establecieron que los niños alimentados con LM exclusiva cursaron con menos procesos infecciosos que los alimentados con lactancia mixta o artificial. La lactancia mixta no demostró tener efectos protectores contra las infecciones en el primer año de vida de los lactantes. Estos resultados coinciden con los descritos por Ajetunmobi y cols. (45), que llegan a afirmar que los niños que reciben lactancia mixta tenían ingresos hospitalarios más largos que aquellos alimentados con LM exclusiva. En este sentido conviene destacar que es preferible amamantar de forma parcial que alimentar al niño de forma exclusiva con lactancia mixta, pues esto lleva asociada una tasa de mortalidad mayor, especialmente en zonas con pocos recursos (42).

Por otro lado, Lin y cols. (43) quisieron determinar la eficacia de la LM en la protección contra una infección vírica muy frecuente en la infancia, conocida como la enfermedad boca-mano-pie, producida por el enterovirus de Coxsackie. Para ello, obtuvieron una muestra de 316 niños con esa enfermedad y 566 niños sanos. La conclusión fue que la lactancia materna exclusiva tiene un efecto protector contra dicha infección y durante los dos primeros años de vida.

Aunque las enfermedades infecciosas son las más frecuentes en la infancia, la lactancia materna también se ha mostrado eficaz en la protección contra otro tipo de afecciones, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celiaca y la diabetes (tipo 1 y 2). También proporciona efectos beneficiosos sobre el cociente intelectual y el desarrollo de los niños (71), así como un efecto reductor de la presión arterial y de los niveles de colesterol en la edad adulta (72,73).

LM, asma y alergias infantiles

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias asociada con episodios de sibilancias, opresión en el pecho,

dificultad para respirar y tos, especialmente por la noche (74). Esta patología puede desarrollarse en la infancia o en la edad adulta. Algunos investigadores han tratado de determinar la relación que existe entre esta afección y la lactancia materna durante los primeros meses de vida (14). Un ejemplo de ello es el grupo formado por Silvers y cols. (49) en el estudio con 1.105 niños agrupados según la duración de LM exclusiva y el momento y tipo de alimentación complementaria. Sus conclusiones apuntan a que la lactancia materna protege a los niños hasta los 6 años de edad. Otro trabajo de Kull y cols. (50), en el que se siguió a 3.825 niños, amplía este efecto protector, ya que los resultados mostraron que los niños amamantados durante 4 meses o más tenían una función pulmonar mejor a los 8 años y que la lactancia materna exclusiva se asociaba con un menor riesgo de padecer asma hasta esa edad.

Otra alteración muy frecuente en la infancia es la alergia alimentaria. Afecta a más de un 15% de la población y es en la niñez donde se encuentra la mayor incidencia, que suele continuar en la edad adulta (3). Los primeros en relacionar el efecto protector de la LM contra las alergias infantiles fueron Grulee y cols. (75), quienes demostraron una prevalencia del eccema infantil de dos a siete veces superior en los niños que no habían tomado leche materna o lo habían hecho de forma parcial. Actualmente, los investigadores tratan de determinar qué componente de la leche es el que otorga dicha protección. Desde hace tiempo se sabe que la IgA secretora (IgAs) se transmite de la madre al bebé a través de la leche materna o calostro. Los bajos niveles de IgAs en la leche materna se asocian con un mayor riesgo de alergia a la leche de vaca en los lactantes, según algunos estudios (76). Esto se ve apoyado por Hogendorf y cols. (48), quienes en el año 2013 efectuaron un estudio con 7 niños con alergia alimentaria y 77 sin alergia, de modo continuo durante 2 años. Sus resultados mostraron que el nivel de IgA secretora en la leche madura de madres de niños con alergia atópica fue significativamente menor, en comparación con las madres de niños no atópicos.

CONCLUSIONES

La leche materna es un fluido dinámico y cambiante que se adapta a la edad y a las necesidades del niño. Está compuesta por nutrientes y minerales esenciales para el crecimiento del bebé, así como por factores inmunológicos y hormonales que presentan un efecto protector. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que la leche materna es el mejor alimento para el bebé durante los primeros 6 meses de vida, de forma exclusiva y hasta los dos años o más, y complementada con otro tipo de alimentación. A pesar de ello, las tasas de lactancia materna siguen siendo muy inferiores a los objetivos propuestos. Diversos estudios constatan que una adecuada atención profesional e información a los padres y familiares aumenta la prevalencia de la lactancia materna exitosa, así como su duración.

La lactancia materna tiene efectos beneficiosos para la madre, para el bebé y comunes para los dos. Colocar el niño al pecho en los primeros minutos de vida favorece la contracción uterina y disminuye el sangrado y reduce el riesgo de anemia posparto.

Las mujeres que dan el pecho a sus hijos presentan parámetros metabólicos más favorables y recuperan su peso anterior al embarazo de forma más rápida. Por otro lado, diversos estudios han demostrado que esas mujeres presentan menos riesgos de padecer el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama en el futuro.

La colocación piel con piel para facilitar la succión favorece que el bebé tenga mejores constantes vitales (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, etc.). Se ha demostrado que los niños alimentados con lactancia materna tienen un desarrollo neurológico más favorable y menos probabilidades de padecer obesidad y diabetes en el futuro. El recién nacido tiene un sistema inmune inmaduro y está expuesto a gran cantidad de microorganismos patógenos desde el momento de su nacimiento. Sin embargo, la leche materna le confiere inmunidad activa y pasiva, hasta que él adquiere su propia competencia inmunológica. De esta forma, se puede observar cómo los componentes de la leche se modifican ante una infección activa del bebé.

A día de hoy se desconoce cómo reconoce el cuerpo materno este estado del niño para aumentar la cantidad de anticuerpos y componentes inmunes de la leche. Diversos estudios evidencian una reducción significativa de las infecciones de los niños que son amamantados respecto a los que no lo son. Algunas de las más frecuentes son las infecciones gastrointestinales y respiratorias, para las que la lactancia materna se ha mostrado efectiva, no solo al reducir su prevalencia, sino también acortando el tiempo de hospitalización en el caso de que el niño se vea afectado. El asma y las alergias constituyen algunas de las enfermedades no infecciosas más prevalentes en la infancia. Los estudios consultados coinciden en afirmar los beneficios de la lactancia materna en la reducción de la morbilidad de ambas afecciones.

La lactancia materna presenta una ventaja común a madre e hijo: el vínculo afectivo. Se produce un estilo de apego favorable, lo que aumenta la confianza y el bienestar de los dos. También se debe señalar que la lactancia materna supone un ahorro económico, tanto para los padres como para la economía nacional del país, ya que reduce los ingresos hospitalarios y la duración de estos. No requiere ningún tipo de manipulación previa, por lo que se eliminan los riesgos derivados de usar aguas no salubres para su preparación, como ocurre en aquellos países que cuentan con pocos recursos y en donde aumentan las tasas de morbilidad infantil.

El apoyo a la lactancia materna debe ser objetivo de las instituciones sanitarias y de los distintos gobiernos. Las madres deben tener acceso a la información y educación sanitarias, así como sentirse respaldadas por la legislación oficial y en la que se recoja la posibilidad de dar el pecho de forma exclusiva durante los 6 primeros meses de vida del bebé. Y ello de forma que disminuyan las tasas de abandono por la obligación de incorporarse al puesto de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: current status of knowledge. *Clin Anat* 2012;26(1):29-48.

2. Neville MC, Morton J. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis II. *J Nutr* 2001;131(11):3005S-8S.
3. Aguilar Cordero MJ. Lactancia materna. 1.^a ed. Elsevier Sciences; 2005.
4. Hassiotou F, Geddes DT, Hartmann PE. Cells in human milk: state of the science *J Hum Lact* 2013;29(2):171-82. DOI: 10.1177/0890334413477242. Epub 2013 Mar 20.
5. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011;100(11):1405-15. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02343.x. Epub 2011 Jun 21.
6. Thakkar SK, Giuffrida F, Cristina CH, De Castro CA, Mukherjee R, Tran LA, et al. Dynamics of human milk nutrient composition of women from singapore with a special focus on lipids *Am J Hum Biol* 2013;25(6):770-9.
7. Nishimura RY, Barbeire P, Castro GS, Jordão AA Jr, Perdoná GdA S, Sartorelli DS. Dietary polyunsaturated fatty acid intake during late pregnancy affects fatty acid composition of mature breast milk. *Nutrition* 2014;30(6):685-9. DOI: 10.1016/j.nut.2013.11.002. Epub 2013 Nov 19.
8. Saben JL, Bales ES, Jackman MR, Orlicky D, MacLean PS, McManaman JL. Maternal obesity reduces milk lipid production in lactating mice by inhibiting acetyl-CoA carboxylase and impairing fatty acid synthesis. *PLoS One* 2014;9(5):e98066.
9. Mäkelä J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagström H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *Eur J Nutr* 2013;52(2):727-35. DOI: 10.1007/s00394-012-0378-5. Epub 2012 May 26.
10. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, Hermoso Rodríguez E, Mur Villar N, et al. Triglyceride levels as a risk factor during pregnancy. Biological modeling. Systematic review. *Nutr Hosp* 2015;32(02). Systematic review. *Nutr Hosp* 2015;32(02).
11. Hassiotou F, Hepworth AR, Williams TM, Twigger AJ, Perrella S, Lai CT, et al. Breastmilk cell and fat contents respond similarly to removal of breastmilk by the infant. *PLoS One* 2013;8(11):e78232. DOI: 10.1371/journal.pone.0078232. eCollection 2013.
12. Atiya Ali M, Strandvik B, Palme-Kilander C, Yngve A. Lower polyamine levels in breast milk of obese mothers compared to mothers with normal body weight. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(Suppl. 1), 64-17010.1111/jhn.12097
13. Hassiotou F, Hepworth AR, Metzger P, Tat Lai C, Trengove N, Hartmann PE, et al. Maternal and infant infections stimulate a rapid leukocyte response in breastmilk. *Clin Transl Immunology* 2013;2(4):e3. DOI: 10.1038/cti.2013.1. eCollection 2013.
14. Soto-Ramírez N, Karmaus W, Yousefi M, Zhang H, Liu J, Gangur V. Maternal immune markers in serum during gestation and in breast milk and the risk of asthma-like symptoms at ages 6 and 12 months: a longitudinal study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8(1):11. DOI: 10.1186/1710-1492-8-11.
15. Breakey AA, Hinde K, Valeggia CR, Sinofsky A, Ellison PT. Illness in breastfeeding infants relates to concentration of lactoferrin and secretory immunoglobulin A in mother's milk. *Evol Med Public Health* 2015;(1):21-31. DOI: 10.1093/emphe/eov002.
16. Brandtzaeg P, Nilssen DE, Rognum TO, Thrane PS. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:397-439.
17. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr* 2010;156(2 Suppl):S8-15. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.014.
18. World Health Organization. The optimal duration of exclusive breastfeeding. Report of an expert consultation. Geneva, 28-31 March 2001 (WHO/FCH/CAH/01.24).
19. Organización Mundial de la Salud. Estrategia para la Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño. En 55^a Asamblea Mundial de la Salud. 16 de abril de 2002. Ginebra: OMS; 2002.
20. Instituto Nacional de Estadística. Tipo de lactancia por clase social basada en la ocupación de la persona de referencia y duración. Encuesta Nacional de Salud de España. 2011-2012 [Acceso el 21 de Julio de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>
21. Kozhimannil KB, Jou J, Attanasio LB, Joarnt LK, McGovern P. Medically complex pregnancies and early breastfeeding behaviors: a retrospective analysis. *PLoS One* 2014;9(8):e104820.
22. Hauff LE, Leonard SA, Rasmussen KM. Associations of maternal obesity and psychosocial factors with breastfeeding intention, initiation, and duration. *Am J Clin Nutr* 2014;99(3):524-34.
23. Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Peerson JM, Cohen RJ, Dewey KG. Delayed onset of lactogenesis among first-time mothers is related to maternal obesity and factors associated with ineffective breastfeeding. *Am J Clin Nutr* 2010;92:574-84.
24. Brownell E, Howard CR, Lawrence RA, Dozier AMDelayed onset lactogenesis II predicts the cessation of any or exclusive breastfeeding. *J Pediatr* 2012;161(4):608-14. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.035. Epub 2012 May 9.
25. Armstrong J, Abraham EC, Squair M, Brogan Y, Merewood A. Exclusive breastfeeding, complementary feeding, and food choices in UK infants. *J Hum Lact* 2014;30(2):201-8. DOI: 10.1177/0890334413516383. Epub 2013 Dec 20.
26. Aguilar Cordero MJ, Batran Ahmed SM, Padilla López CA, Guisado Barrilao R, Gómez García Cl. Lactancia materna en bebés pretérminos: cuidados centrados en el desarrollo en el contexto palestino. *Nutr Hosp* 2012;27(6):1940-4.
27. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD003517. DOI: 10.1002/14651858.CD003517.pub2.
28. Perrin MT, Fogelman A, Allen JC. The nutritive and immunoprotective quality of human milk beyond 1 year postpartum: are lactation-duration-based donor substitutions justified? *J Hum Lact* 2013;29(3):341-9. DOI: 10.1177/0890334413487432. Epub 2013 May 14.
29. Pokhrel S, Quigley MA, Fox-Rushby J, McCormick F, Williams A, Trueman P, et al. Potential economic impacts from improving breastfeeding rates in the UK. *Arch Dis Child* 2015;100(4):334-40. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306701. Epub 2014 Dec 4.
30. Ma P, Brewer-Asling M, Magnus JH. A case study on the economic impact of optimal breastfeeding. *Matern Child Health J* 2013;17(1):9-13. DOI: 10.1007/s10995-011-0942-2.
31. Colchero MA, Contreras-Loya D, Lopez-Gatell H, González de Cosío T. The costs of inadequate breastfeeding of infants in Mexico. *Am J Clin Nutr* 2015;101(3):579-86. DOI: 10.3945/ajcn.114.092775. Epub 2015 Jan 7.
32. González Jiménez E, García PA, Aguilar MJ, Padilla CA, Álvarez J. Breastfeeding and the prevention of breast cancer: a retrospective review of clinical histories. *Journal of Clinical Nursing* 2013; DOI: 10.1111/jocn.12368.
33. Ramezani Tehrani F, Momenan AA, Khomami MB, Azizi F. Does lactation protect mothers against metabolic syndrome? Findings from the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(3):736-42.
34. Gunderson EP, Kim C, Quesenberry CP Jr, Marcovina S, Walton D, Azevedo RA, et al. Lactation intensity and fasting plasma lipids, lipoproteins, non-esterified free fatty acids, leptin and adiponectin in postpartum women with recent gestational diabetes mellitus: the SWIFT cohort. *Metabolism* 2014;63(7):941-50. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13.
35. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics* 2010;125(6):e1386-93. DOI: 10.1542/peds.2009-2549. Epub 2010 May 10.
36. Chivers P, Handa B, Parker H, Bulsara M, Beilin LJ, Kendall GE, et al. Body mass index, adiposity rebound and early feeding in a longitudinal cohort (Rainbow Study). *Int J Obes (Lond)* 2010;34(7):1169-76. DOI: 10.1038/ijo.2010.61. Epub 2010 Mar 30.
37. De Kroon ML, Renders CM, Buskermolen MP, Van Wouwe JP, van Buuren S, Hirasing RA. The Terneuzen Birth Cohort. Longer exclusive breastfeeding duration is associated with leaner body mass and a healthier diet in young adulthood. *BMC Pediatr* 2011;11:33. DOI: 10.1186/1471-2431-11-33.
38. González-Jiménez E, Montero-Alonso MA, Schmidt-Riovalle J, García-García CJ, Padez C. Metabolic syndrome in Spanish adolescents and its association with birth weight, breastfeeding duration, maternal smoking, and maternal obesity: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2015;54(4):589-97. DOI: 10.1007/s00394-014-0740-x. Epub 2014 Jul 23.
39. Smilowitz JT, Totter SM, Huang J, Grapov D, Durham HA, Lammi-Keefe CJ, et al. Human milk secretory immunoglobulin A and lactoferrin N-glycans are altered in women with gestational diabetes mellitus. *J Nutr* 2013;143(12):1906-12. DOI: 10.3945/jn.113.180695. Epub 2013 Sep 18.
40. Riskin A, Almog M, Peri R, Halasz K, Srugo I, Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. *Pediatr Res* 2012;71(2):220-5. DOI: 10.1038/pr.2011.34. Epub 2011 Dec 21.
41. Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010;126(1):e18-25. DOI: 10.1542/peds.2008-3256. Epub 2010 Jun 21.
42. Bahl R, Frost C, Kirkwood BR, Edmond K, Martines J, Bhandari N, et al. Infant feeding patterns and risks of death and hospitalization in the first half of infancy: multicentre cohort study. *Bull World Health Organ* 2005;83(6):418-26. Epub 2005 Jun 17.
43. Lin H, Sun L, Lin J, He J, Deng A, Kang M, et al. Protective effect of exclusive breastfeeding against hand, foot and mouth disease. *BMC Infect Dis* 2014;14:645. DOI: 10.1186/s12879-014-0645-6.

44. Yamakawa M, Yorifuji T, Kato T, Inoue S, Tokinobu A, Tsuda T, et al. Long-Term Effects of Breastfeeding on Children's Hospitalization for Respiratory Tract Infections and Diarrhea in Early Childhood in Japan. *Matern Child Health J* 2015;19(9):1956-65. DOI: 10.1007/s10995-015-1703-4.
45. Ajeturmobi OM, Whyte B, Chalmers J, Tappin DM, Wolfson L, Fleming M, et al. Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr* 2015;166(3):620-5.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.11.013. Epub 2014 Dec 30.
46. Ladomenou F, Moschandreas J, Kafatos A, Tselenitis Y, Galanakis E. Protective effect of exclusive breastfeeding against infections during infancy: a prospective study. *Arch Dis Child* 2010;95(12):1004-8. DOI: 10.1136/adc.2009.169912. Epub 2010 Sep 27.
47. Fisk CM, Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Roberts GC, et al. Southampton Women's Survey Study Group. Breastfeeding and reported morbidity during infancy: findings from the Southampton Women's Survey. *Matern Child Nutr* 2011;7(1):61-70. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2010.00241.x.
48. Hogendorf A, Stańczyk-Przytulska A, Sieniowicz-Luzeńczyk K, Wiszniewska M, Arendarczyk J, Banasiak M, et al. Is there any association between secretory IgA and lactoferrin concentration in mature human milk and food allergy in breastfed children. *Med Wieku Rozwoj* 2013;17(1):47-52.
49. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr* 2012;160(6):991-6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.055. Epub 2012 Jan 30.
50. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breastfeeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1013-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.051. Epub 2010 Apr 14.
51. Pozo-Rubio T, Mujico JR, Marcos A, Puertollano E, Nadal I, Sanz Y, et al. Immunostimulatory effect of faecal *Bifidobacterium* species of breast-fed and formula-fed infants in a peripheral blood mononuclear cell/Caco-2 co-culture system. *Br J Nutr* 2011;106(8):1216-23. DOI: 10.1017/S0007114511001656. Epub 2011 May 31.
52. Xanthou M. Immune protection of human milk. *Biol Neonate* 1998;74(2):121-133.
53. Neville MC, Chatfield K, Hansen L, et al. Lactoferrin secretion into mouse milk: development of secretory activity, the localization of lactoferrin in the secretory pathway, and interactions of lactoferrin with milk iron. In: Spik GS, editor. *Advances in Lactoferrin Research*. New York: Plenum Press; 1998. p. 141-53.
54. Mamáre Castellón. Asociación de Apoyo a la Lactancia Materna. Disponible en: <http://www.mamare.es/index.php>. Consultado el 5/10/2015.
55. Poole AT, Vincent KL, Olson GL, Patrikeev I, Saade GR, Stuebe A, et al. Effect of lactation on maternal postpartum cardiac function and adiposity: a murine model. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):424.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.06.004. Epub 2014 Jun 3.
56. Aguilar Cordero MJ, Madrid Baños N, Baena García L, Mur Villar N, Guisado Barrilao R, Sánchez López AM. [Breastfeeding as a method to prevent cardiovascular diseases in the mother and the child]. [Article in Spanish]. *Nutr Hosp* 2015;31(5):1936-46. DOI: 10.3305/nh.2015.31.5.8810.
57. Brekke HK, Bertz F, Rasmussen KM, Bosaeus I, Ellegård L, Winkvist A. Diet and exercise interventions among overweight and obese lactating women: Randomized trial of effects on cardiovascular risk factors. *PLoS ONE* 2014;9(2):e88250. DOI: 10.1371/journal.pone.0088250.
58. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Mur Villar N, García López PA, et al. Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2010;25(6):954-8.
59. Vargas Bonilla, A. La lactancia materna y sus beneficios. *Rev Enfermería Actual en Costa Rica* 2008.
60. Joint UNICEF/WHO/World Bank Child Malnutrition Database. Estimates for 2013 and interactive data dashboards. Available at: <http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates2013/en/>, accessed 20 October 2014.
61. Kitsantas P, Gaffney KF. Risk profiles for overweight/obesity among preschoolers. *Early Hum Dev* 2010;86(9):563-8. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.07.006. Epub 2010 Aug 15.
62. Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(5):371-6. DOI: 10.1016/j.rec.2012.10.012. Epub 2013 Feb 1.
63. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Valenza MC. Estudio antropométrico y valoración del estado nutricional de una población de escolares de Granada; comparación con los estándares nacionales e internacionales de referencia. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1106-1113.
64. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferre J, Padilla López CA. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp* 2011;26(5):1004-1010.
65. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Padilla López CA, Guisado Barrilao R, Sánchez López AM. Sobrepeso y obesidad como factor pronóstico de la desmotivación en el niño y el adolescente. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1166-9.
66. Kramer MS, Moodie EE, Dahhou M, Platt RW. Breastfeeding and infant size: evidence of reverse causality. *Am J Epidemiol* 2011;173(9):978-83. DOI: 10.1093/aje/kwq495. Epub 2011 Mar 23.
67. Jones JR, Kogan MD, Singh GK, Dee DL, Grummer-Strawn LM. Factors associated with exclusive breastfeeding in the United States. *Pediatrics* 2011;128(6):1117-25. DOI: 10.1542/peds.2011-0841. Epub 2011 Nov 28.
68. Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr* 2015;6(3):267-75. DOI: 10.3945/an.114.007377. Print 2015 May.
69. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827-41. DOI: 10.1542/peds.2011-3552. Epub 2012 Feb 27.
70. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics* 2006;Feb;117(2):425-32.
71. Yorifuji T, Kubo T, Yamakawa M, Kato T, Inoue S, Tokinobu A, Doi H. Breastfeeding and behavioral development: a nationwide longitudinal survey in Japan. *J Pediatr* 2014;164(5):1019-25.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.012. Epub 2014 Feb 13.
72. World Health Organization. 10 facts on breastfeeding. World Health Organization. 2014; Retrieved July 23, 2015. Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en/>
73. Hörnell A, Lagström H, Lande B, Thorsdottir I. Breastfeeding, introduction of other foods and effects on health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res* 2013;57. DOI: 10.3402/fnr.v57.1020823. Print 2013.
74. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (update 2009).
75. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1930;9:223-5.
76. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.

OTROS ARTÍCULOS CONSULTADOS

- Goldman AS. Evolution of immune functions of the mammary gland and protection of the infant. *Breastfeed Med* 2012;7(3):132-42. DOI: 10.1089/bfm.2012.0025. Epub 2012 May 11.
- Aguilar Cordero MJ, Sáez Martín I, Menor Rodríguez MJ, Mur Villar N, Expósito Ruiz M, Hervás Pérez A. Valoración del nivel de satisfacción en un grupo de mujeres de Granada sobre atención al parto, acompañamiento y duración de la lactancia. *Nutr Hosp* 2013;28(3):920-6.
- Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine* 2003;21:3382-8.