



# Alimentos y Salud

## Alimentos Funcionales

Problemas más frecuentes en  
los Estudios Clínicos de  
Alimentos Funcionales.

Esteban Carmuega

Director Nutritia

Coordinador Grupo de Trabajo de Alimentos Funcionales

Sociedad Argentina de Nutrión

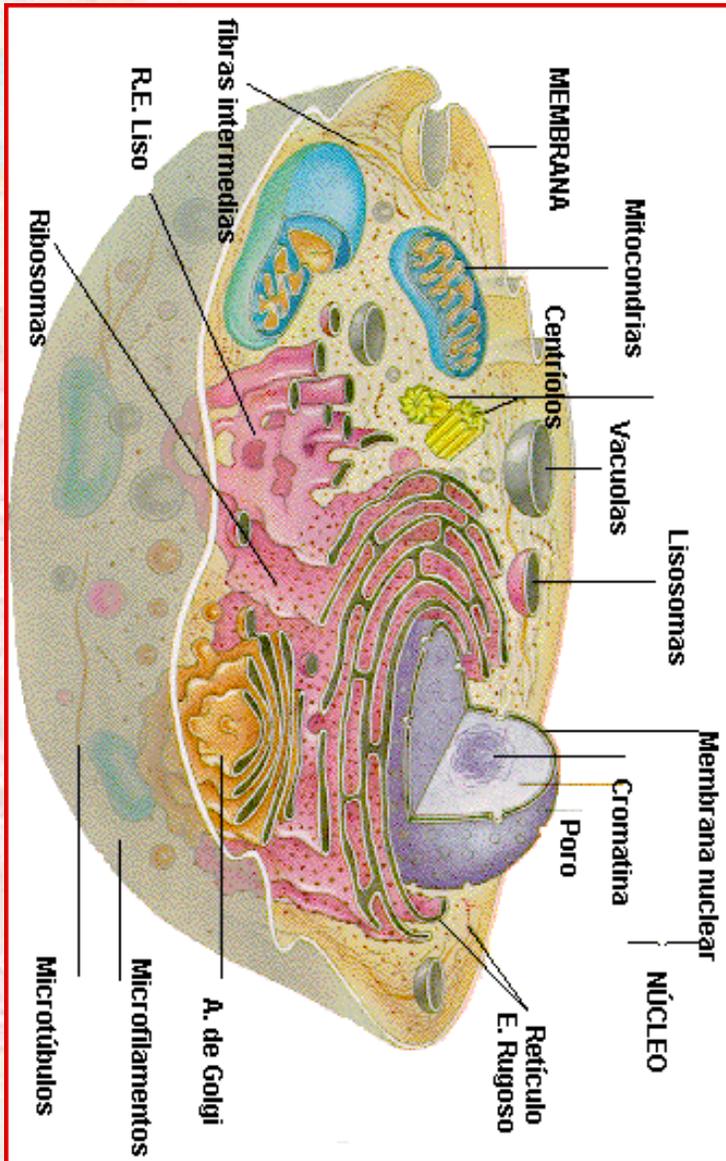


Alimentos funcionales en una encrucijada de distintas disciplinas

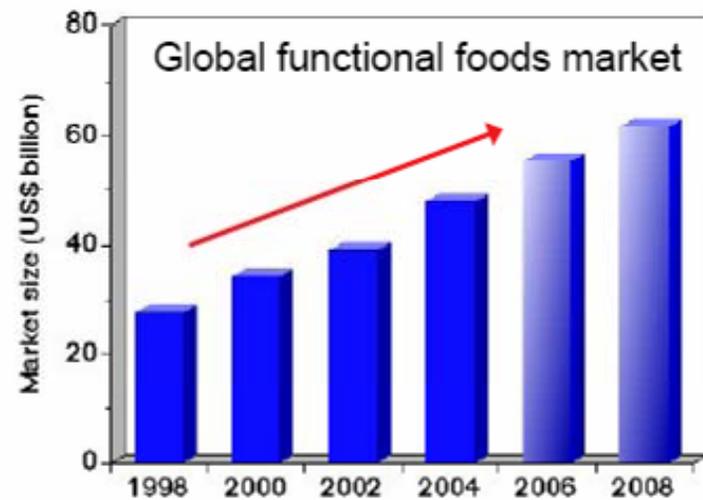
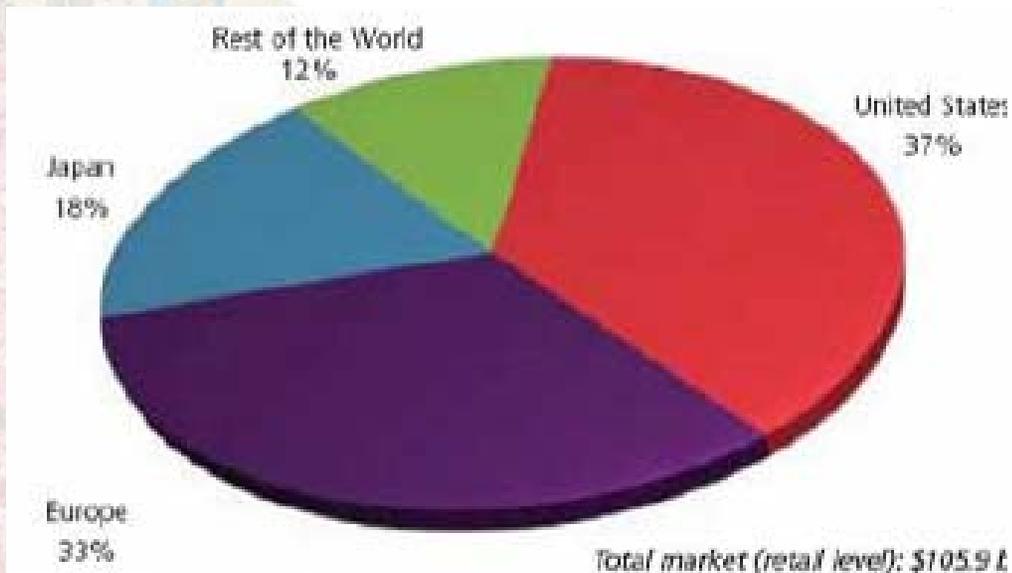
Un alimento no es la suma de sus nutrientes constitutivos

El desafío de investigar en alimentos funcionales

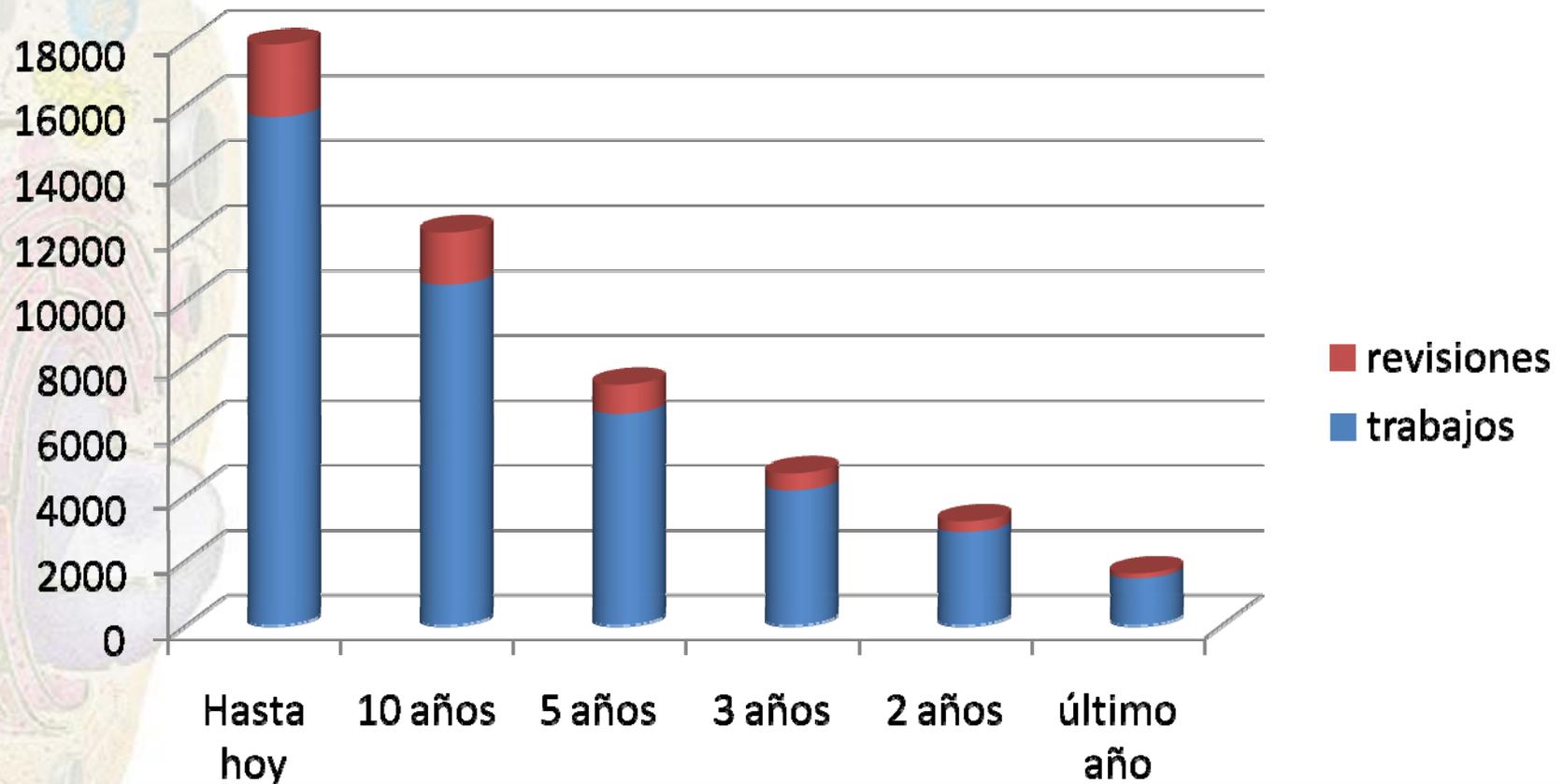
El plan del Grupo de Trabajo de la SAN



# El mercado de los alimentos funcionales es importante y en franco crecimiento



# Publicaciones científicas en Medline en los últimos 10 años



# Los medios de comunicación e Internet hablan de ellos



W Alimentos funcionales - Wikipedia, la enciclopedia...

artículo discusión editar historial

## Alimentos funcionales

**Alimentos funcionales** (en la literatura especializada se suele abreviar **características nutricionales** sino también para cumplir una *función* es, **enfermedades**. Para ello se les agregan componentes biológicamente etc. A esta operación de añadir nutrientes exógenos se le denomina **ta los alimentos** que ve una posibilidad muy amplia de investigación alim de los productos alimenticios se encuentra la mejora de las **funciones** modificación del **metabolismo** de **macronutrientes**.<sup>1</sup>

Existe, no obstante, una preocupación creciente desde finales del sig consumidor sobre el consumo v las propiedades atribuidas a este tipo

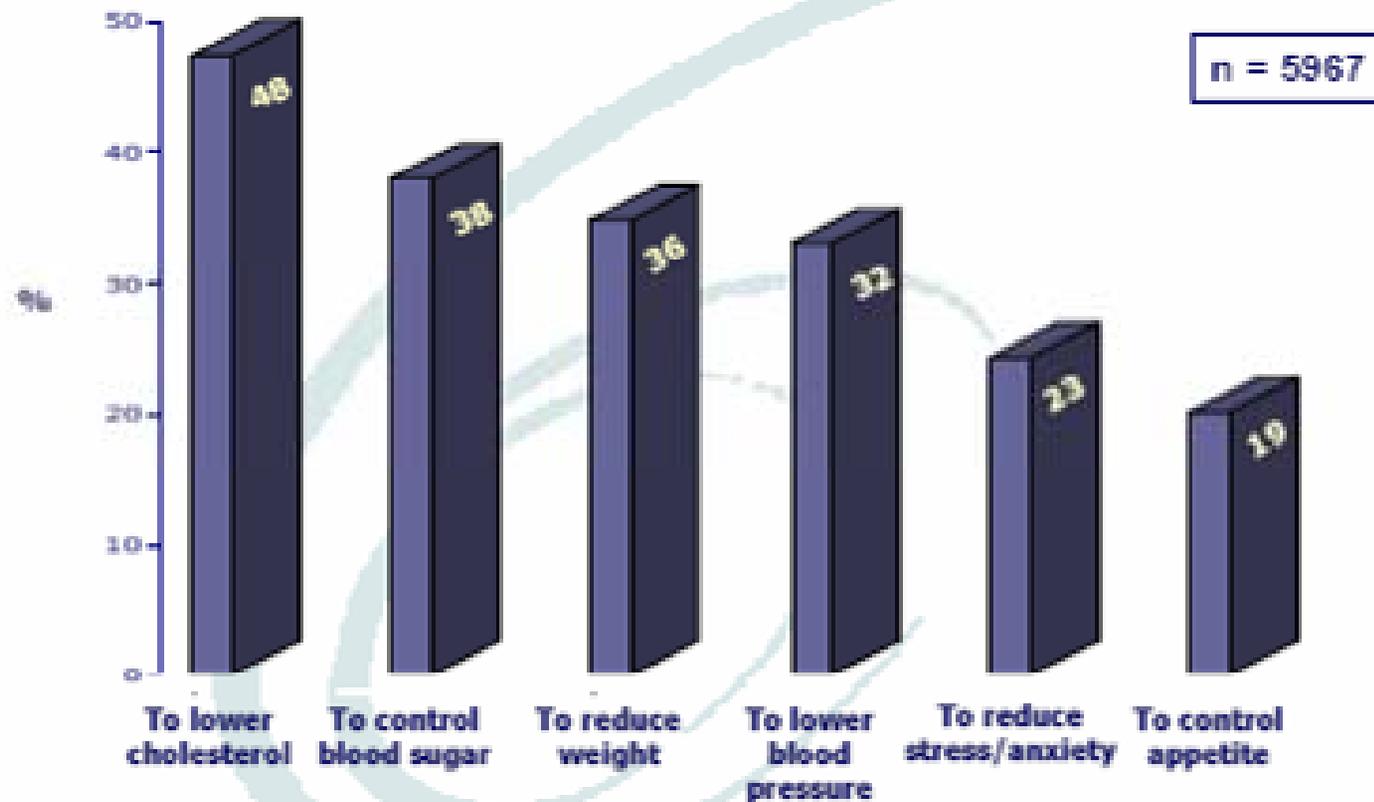


Google™  
Argentina

**1.080.000.000 referencias en el mundo**  
**347.000 en castellano**  
**171.000 en sitios de Argentina**



# ¿Por qué los consumidores eligen un alimento funcional?



Nosotros como expertos en nutrición nos encontramos flanqueados por dos frentes

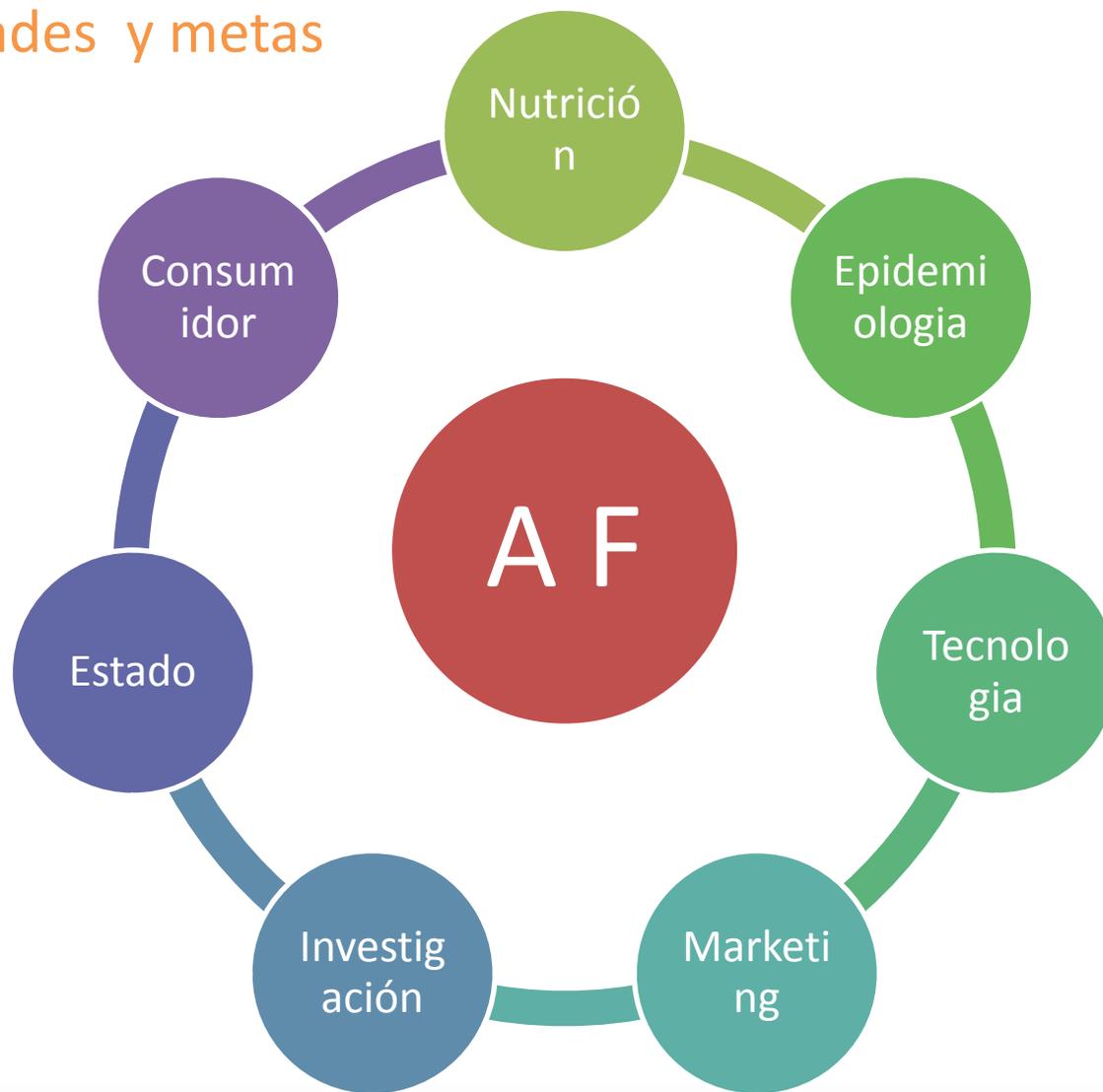


Confusión de  
toda ciencia  
emergente

Presión del  
mercado



En el centro de una encrucijada con diferentes logicas,  
responsabilidades y metas



# Factores comunes a las diferentes definiciones de Alimentos Funcionales

- Naturaleza alimentaria (no un farmaco)
- Principio activo
- Efectos beneficiosos más allá de su valor nutricional
  - Aumento de una función
  - Disminución del riesgo
- Que sean consumidos en forma y cantidades apropiadas al hábito alimentario
- Adecuada demostración científica

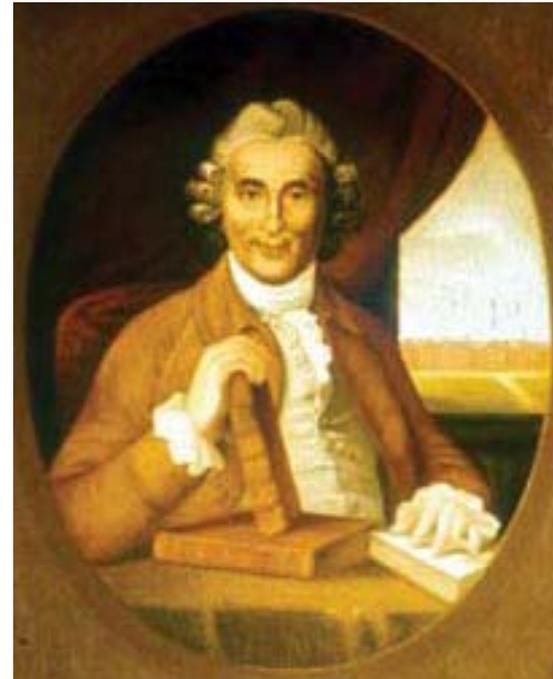
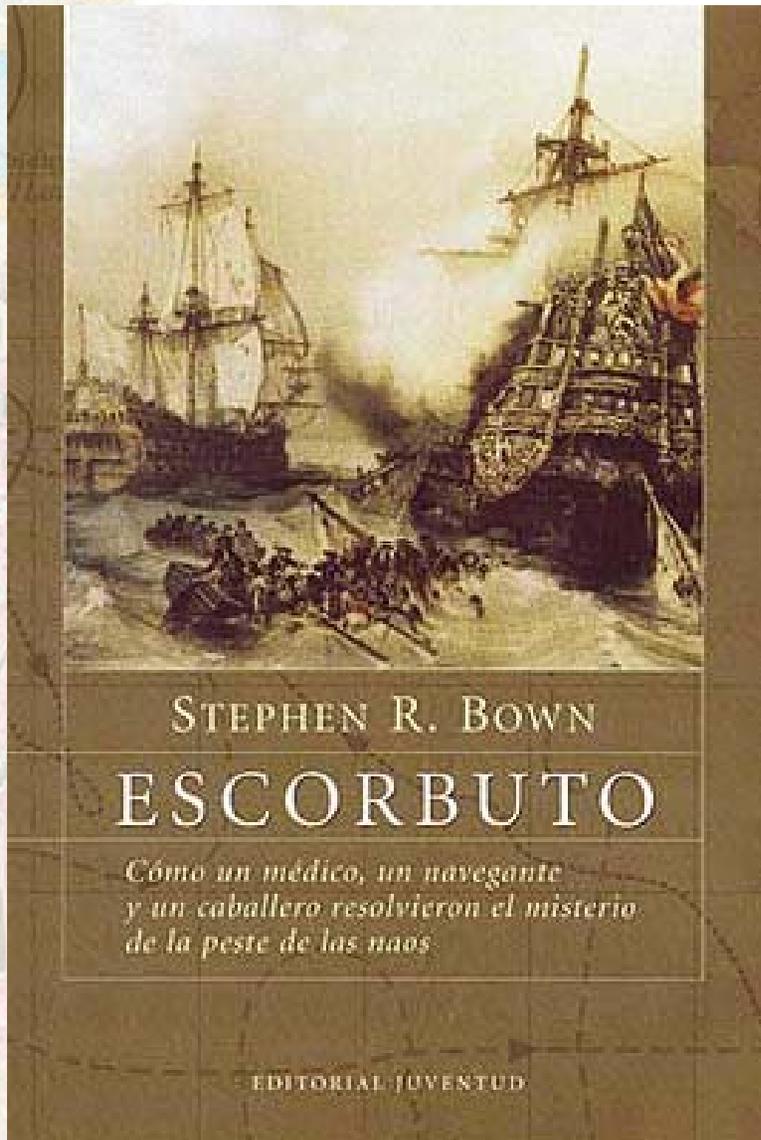


# Algunos compuestos bioactivos y procesos para obtener un AF

- Fibras
- OH tirosol (aceituna)
- Oleuperina (aceite de oliva)
- Licopenos (tomate, vegetales rojos)
- Flavonoides (frutas)
- Carotenoides (zanahoria)
- Resveratrol (vino tinto)
- Fitoestrógeos (soja)
- Compuestos organosulfurados (cebolla ajo)
- Monoterpenos (citricos)
- Isotiocianatos (criciferas)
- Fitoesteroles (agregado a distintos alimentos)
- Prebioticos (idem)
- Probióticos (yogures, leches cultivadas)
- Acidos grasos (omega 3, 9, CLA, trans)

- Naturalmente presentes
- Incrementados durante el cultivo o cría
- Parte del proceso de elaboración
- Reemplazo de un componente
- Incorporados a la matriz
- Removidos de la matriz

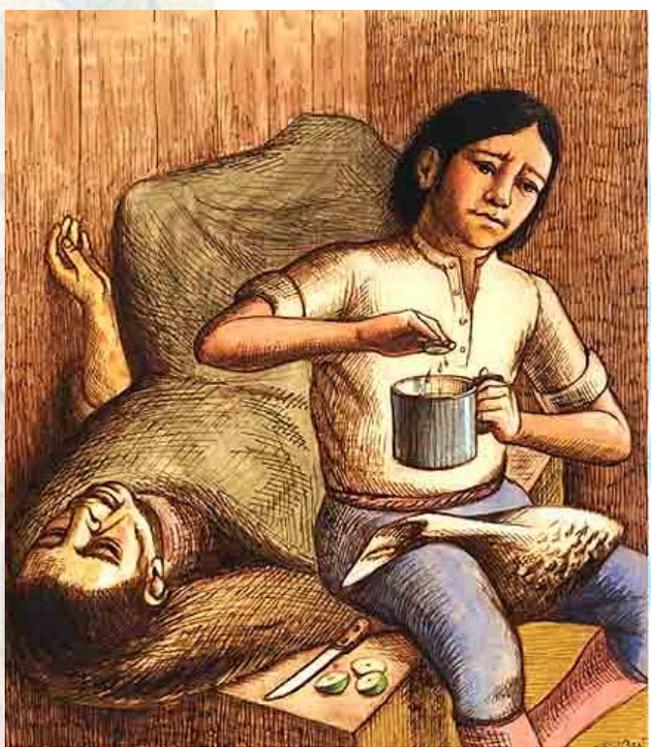




James Lind  
1774  
Salsbury Royal Navy



2 semanas



Vinagre



Vitriolo



Agua de mar



Nuez moscada



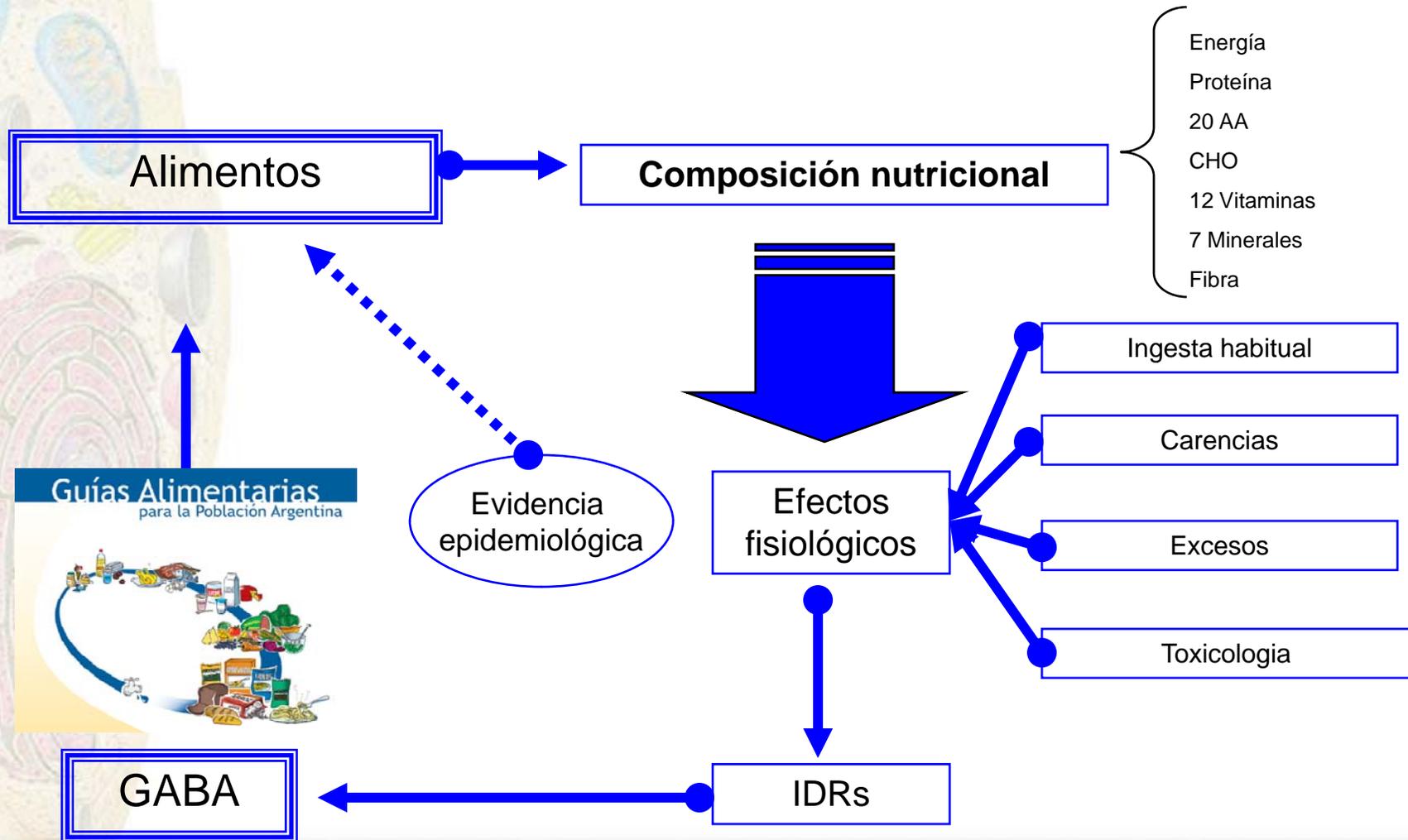
Ajo y mostaza

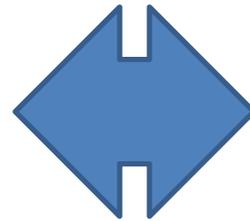


Limon



# El camino de la ciencia analítica nutricional determinó una visión limitada del beneficio de los alimentos





# El paradigma del alimento funcional es la leche humana

- Las fórmulas infantiles tienen la misma composición nutricional que la leche de madre
- Las nuevas fórmulas incorporan nucleótidos, AG n-3, Prebióticos....



## Sin embargo, las propiedades funcionales de la leche humana están más allá de su composición nutricional

- Aumento del CI
- Disminución del riesgo de obesidad
- Mejor manejo del pool libre de colesterol
- Menor morbimortalidad
- Disminución del riesgo de DBT 1 y 2
- Disminución del riesgo de enfermedad celíaca y alergias



# Cantidad y calidad de la evidencia científica



Tomado y modificado de McKibbbon, Ann; CE Session Handout: "Evidence-Based Medicine for Librarians: Panning For Gold"; 1997



## Medicina basada en evidencia (EBM, EBH)

- Es el uso racional, explícito, juicioso y actualizado de la mejor evidencia científica aplicada al cuidado y manejo de pacientes individuales.
- Salud basada en evidencia es una extrapolación del mismo concepto aplicable a la población general (promoción y prevención)



# Etapas en el proceso de obtener conclusiones en (EBM o EBH)

- 1. Formulación de una pregunta** clara y precisa a partir de un problema dado.
- 2. Búsqueda de la literatura** de artículos originales relevantes y apropiados para el problema.
- 3. Evaluación crítica** de la validez y utilidad de los artículos encontrados (Nivel de evidencia).
- 4. Aplicación** de los resultados a la práctica clínica al paciente tomando en cuenta su contexto y sus preferencias.



# Niveles de evidencia

Ia

Ib

IIa

IIb

III

IV

**Metanálisis**

**Por lo menos 1 RCPT**

**Por lo menos 1 CT**

**Por lo menos 1 T**

**Est. descr. No exp.**

**Opiniones expertos**



# Ventajas y limitaciones de los distintos modelos de investigación en AF

Estudios  
experimentales

CRPTs

Descripciones  
observacionales/  
ecológicas

Meta-análisis



# Ventajas y limitaciones de los distintos modelos de investigación en AF

## Estudios experimentales

Modelo  
Duración  
Aislamiento

Confirmar procesos  
Evaluar mecanismos

Multiple causidad  
Modelos estad.  
complejos

Tamaño muestral  
Fortaleza empirica en  
condiciones de uso

## Descripciones observacionales/ ecológicas

## CRPTs

Placebo  
Dieta  
Duracion, n  
"confounders"

Fortaleza estadistica  
Metodología std.  
Marco farmacológico

Comparabilidad  
de los estudios

Fortaleza estadística

## Meta-análisis

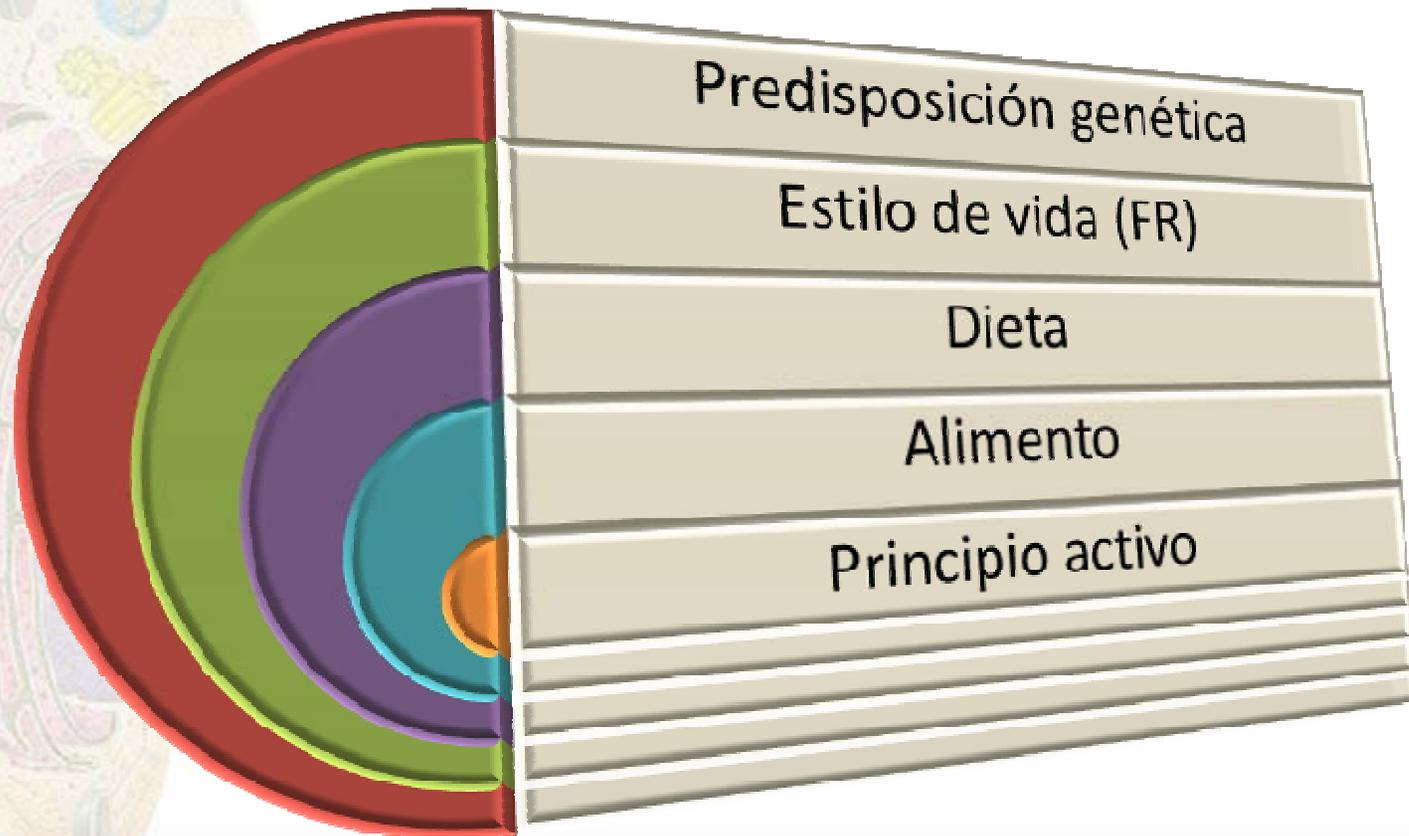


# A estas areas se suman las propias de las ciencias de alimentos

- Aislamiento e identificación de los principios activos
- Descripción de la matriz del alimento
- Inocuidad
- Investigación sensorial
- Investigación tecnológica de los procesos
- Investigación en mercado



# Complejidad en la evaluación de un alimento funcional



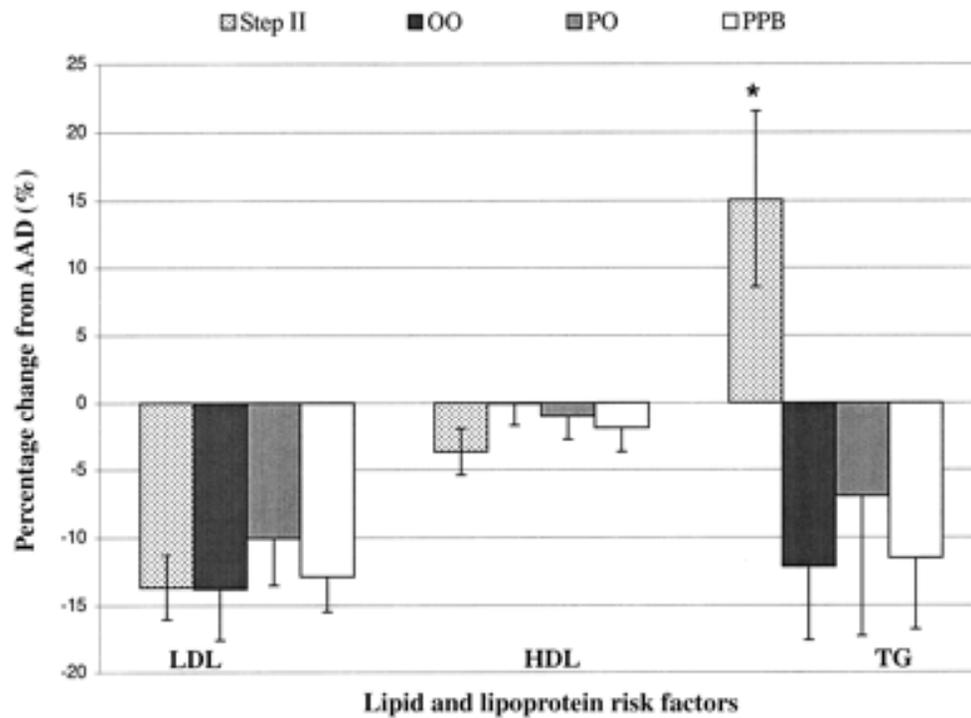
# Principios activos en el aceite de oliva



- Trioleina
- Ag oleico
- Polifenoles
- HO Tyrosol
- Oleopeurina
- Esteroles vegetales
- Beta sitosterol, camepsterol, etc.



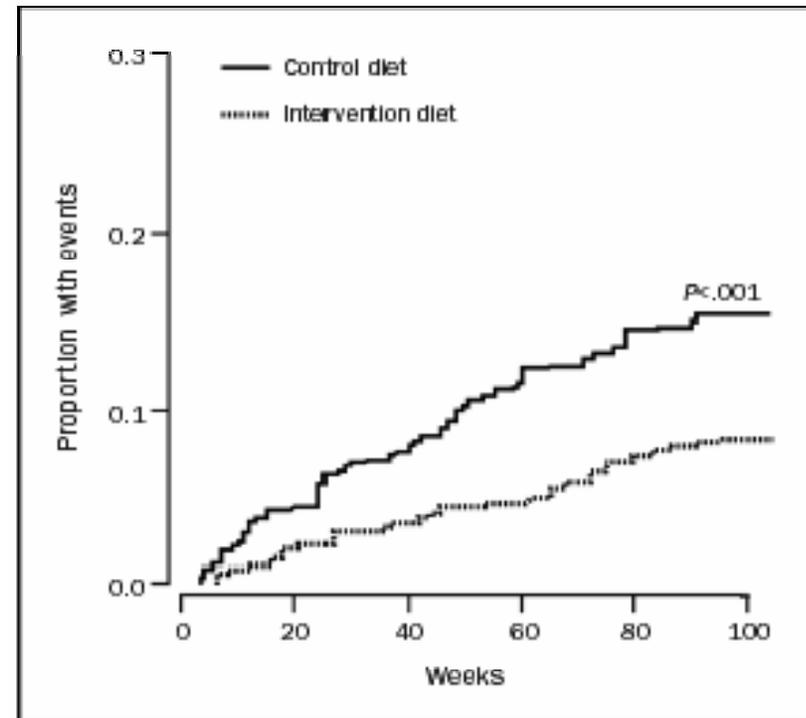
# Cambios en el perfil lipídico como consecuencia de la ingesta de dieta preventiva, con y sin aceite de oliva



Kris-Etherton PM, High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1999 ;70(6):1009-15.



# Dieta mediterránea y mortalidad cardiovascular



Singh RB, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients a randomized single-blind trial. *Lancet*. 2002;360:1455-1461

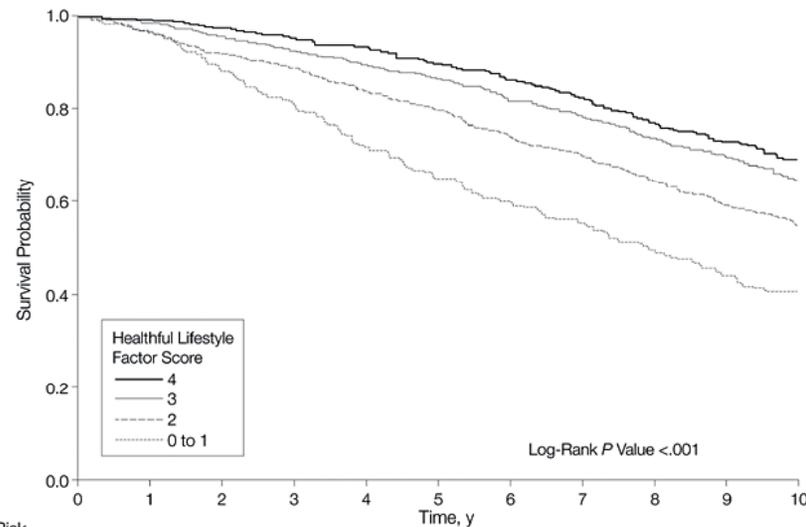


# Alimentos funcionales o estilos de vida funcionales?

**Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women**  
**The HALE Project**

[Kim T. B. Knoop](#).

JAMA. 2004;292:1433-1439.



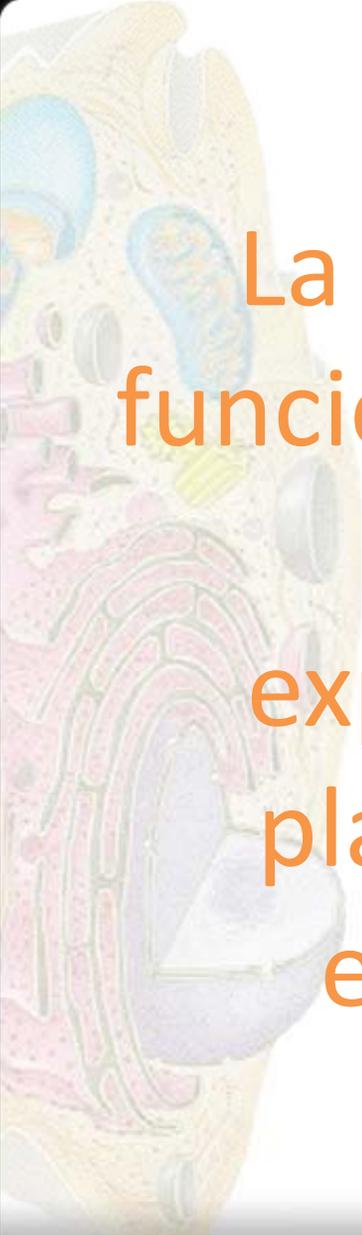
**Table 2. Cox Proportional Hazard Ratios for Dietary Pattern and 3 Lifestyle Factors for 10-Year All-Cause and Cause-Specific Mortality in Elderly Europeans**

Variables	Causes of Death, Hazard Ratio (95% Confidence Interval)*				
	All Causes	Coronary Heart Disease	Cardiovascular Disease	Cancer	Other Causes
No. at risk	2339	2152	2152	2152	2145
No. of events	935	122	371	233	145
Protective factors†					
Mediterranean diet	0.77 (0.68-0.88)	0.61 (0.43-0.88)	0.71 (0.58-0.88)	0.90 (0.70-1.17)	0.61 (0.44-0.85)
Moderate alcohol consumption	0.78 (0.67-0.91)	0.60 (0.40-0.88)	0.74 (0.59-0.93)	0.73 (0.54-0.98)	0.63 (0.44-0.90)
Physical activity	0.63 (0.55-0.72)	0.72 (0.48-1.07)	0.65 (0.52-0.81)	0.64 (0.48-0.84)	0.52 (0.37-0.74)
Nonsmoking	0.65 (0.57-0.75)	0.80 (0.54-1.17)	0.68 (0.54-0.85)	0.47 (0.36-0.62)	0.92 (0.59-1.24)

\*Model adjusted for the other dietary and lifestyle factors, age, sex, number of years of education, body mass index, and study.

†To achieve protective factors in each category, participants must have scored at least 4 points for the Mediterranean diet score, consumed more than 0 g of alcohol a day, scored in the intermediate or highest tertile for either the Voorrips or Morris questionnaires, and were nonsmokers or had quit smoking for at least 15 years.





La investigación en alimentos funcionales tiene una complejidad mayor al modelo clínico experimental controlado con placebo que utilizamos en la evaluación de un fármaco

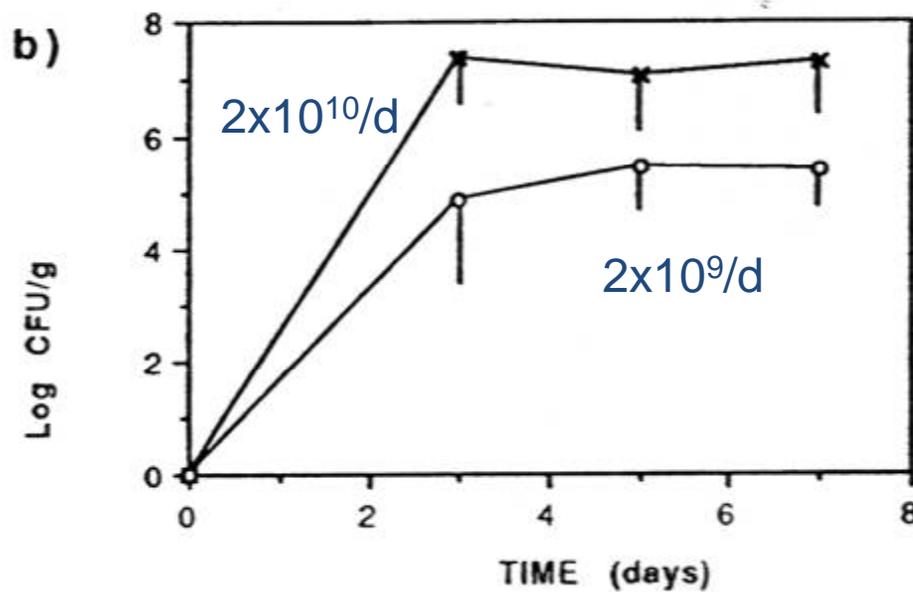


# Complejidad...

- Dificultad para aislar principio activo, dosis y actividad del mismo en el alimento



## Concentración fecal de probiótico (LGG) en voluntarios sanos consumiendo diferentes concentraciones en leches fermentadas.



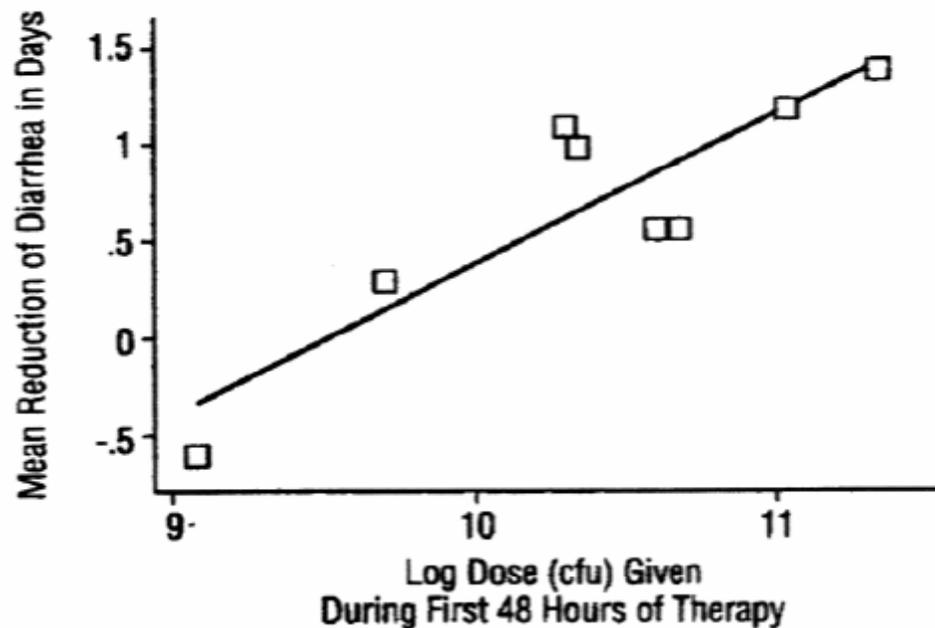
Por debajo de  $10^6 - 10^8$ /d. no hubo detección en MF. A  $10^9$ , 2/7 voluntarios fueron positivos y A  $10^{10}$  todos eran positivos

Saxelin et al. 1991.  
Microbial Ecol Health Dis  
4:209-214.



# La concentración de probiótico en el alimento es un tema crucial

Duración de la diarrea infantil acorde a la concentración del probiótico



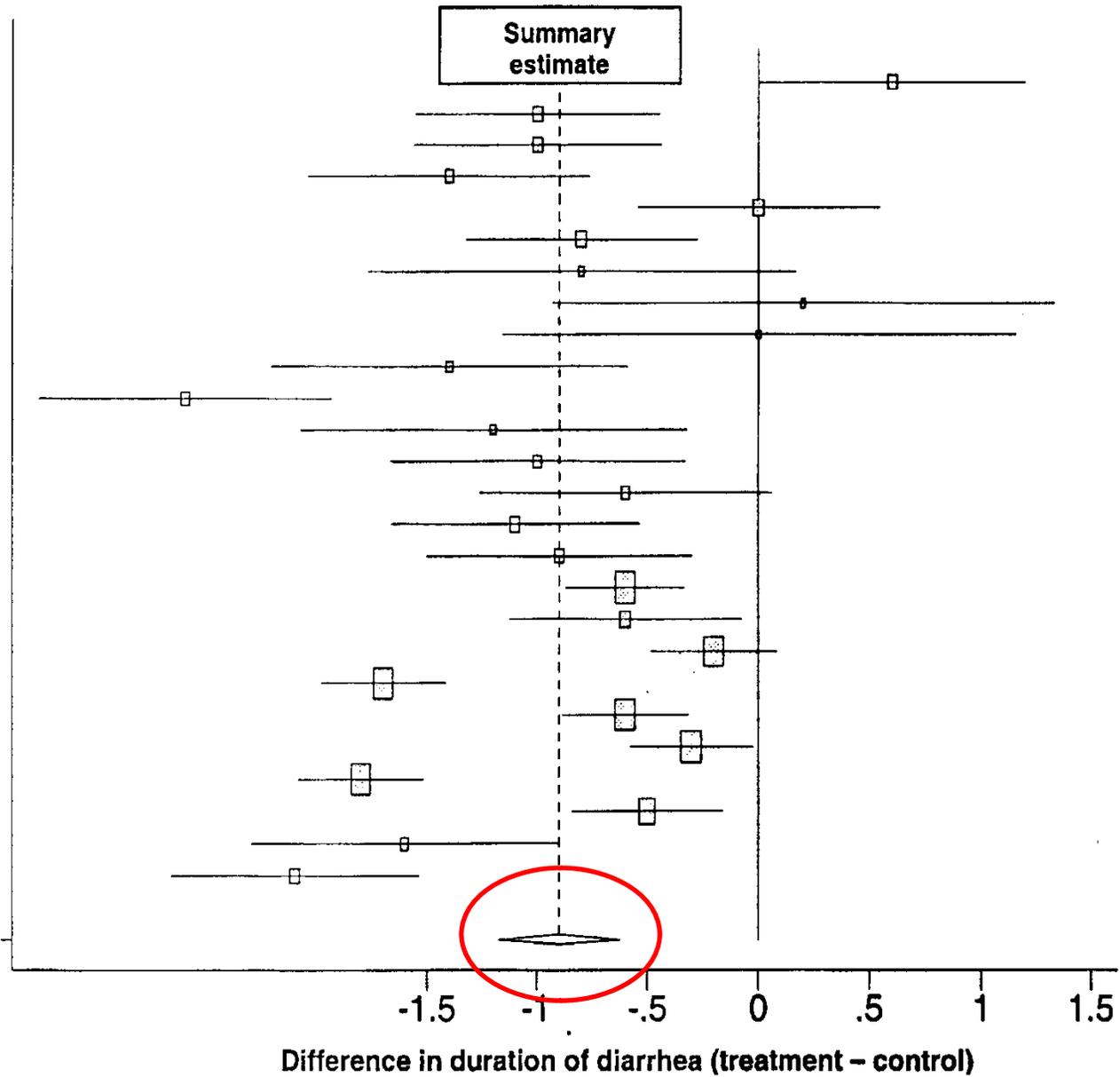
Van Niel et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-



# Meta-analysis

- Pearce 1974
- Isolauri 1991 Fermented Milk
- Isolauri 1991 Freeze Dried
- Kaila 1992
- Boulloche 1994
- Isolauri 1994
- Majamaa 1995 L. GG
- Majamaa 1995 L. reuteri
- Majamaa 1995 Yalacta
- Pant 1996
- Guarino 1997
- Shornikova 1997a
- Shornikova 1997b L. reuteri hi
- Shornikova 1997b L. reuteri lo
- Shornikova 1997c
- Ahmad 2000
- Guandalini 2000
- Simakachorn 2000
- Berni Canani 2001 Enterococcus**
- Berni Canani 2001 L. GG
- Berni Canani 2001 S. boulardii**
- Berni Canani 2001 B. subtilis**
- Berni Canani 2001 Mix
- Lee 2001
- Rosenfeldt 2001 Outpatient
- Rosenfeldt 2001 Inpatient

**Combined**

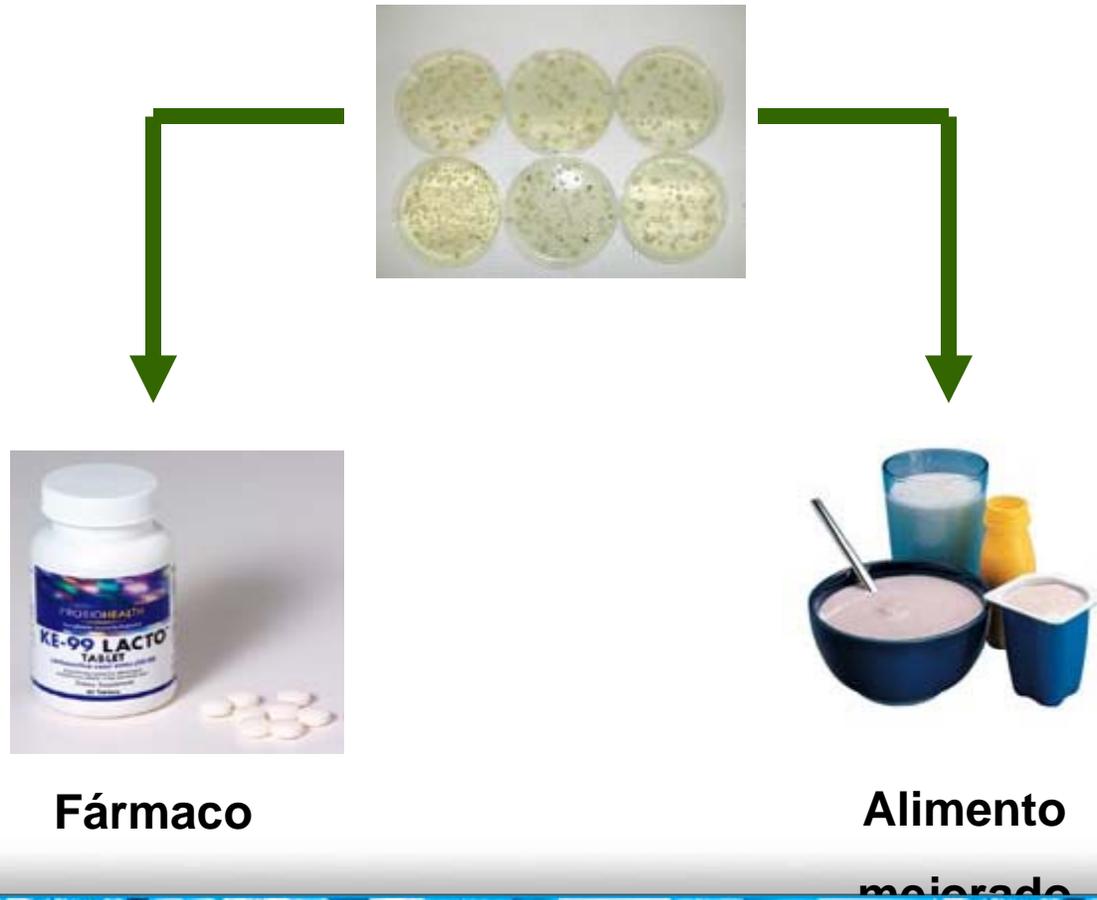


# Complejidad...

- Dificultad para aislar principio activo, dosis y actividad del mismo en el alimento
- Interacción profunda de la matriz y el principio activo



# Hoy existen dos formas de consumir un probiótico



**Fármaco**

**Alimento mejorado**



# Es fácil caer en la sobresimplificación



# Qué implica el proceso de fermentación



**Profundos cambios en la estructura del probiótico**

**Profundos cambios en la matriz del alimento**



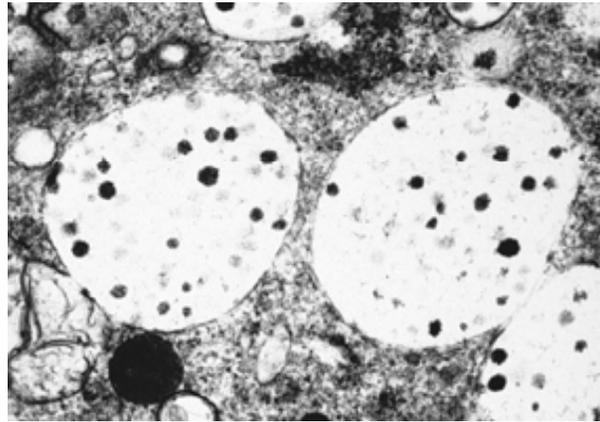
# Cambios en la matriz del alimento

**Fosfolípidos**

**CLA**

**Enzimas**

**Biopéptidos y  
AA**



**Desnaturalización  
de la proteína**

**Viscosidad**

**pH**

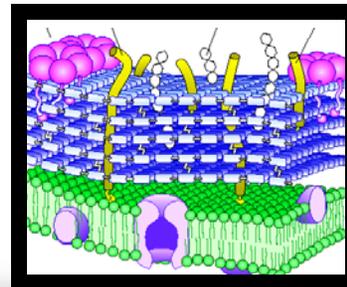
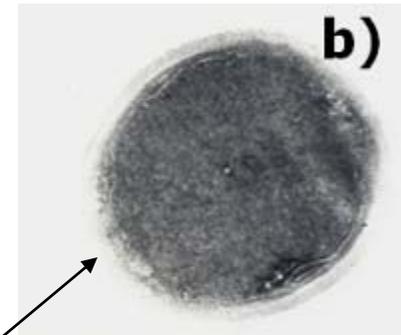
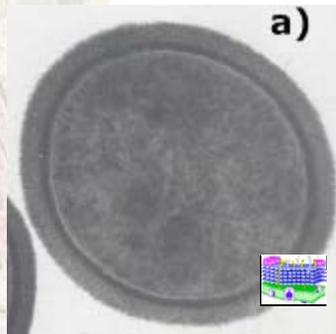
**Bacteriocinas**

**Fracciones  
solubles del  
Probiótico**



# Cambios en la estructura del microorganismo

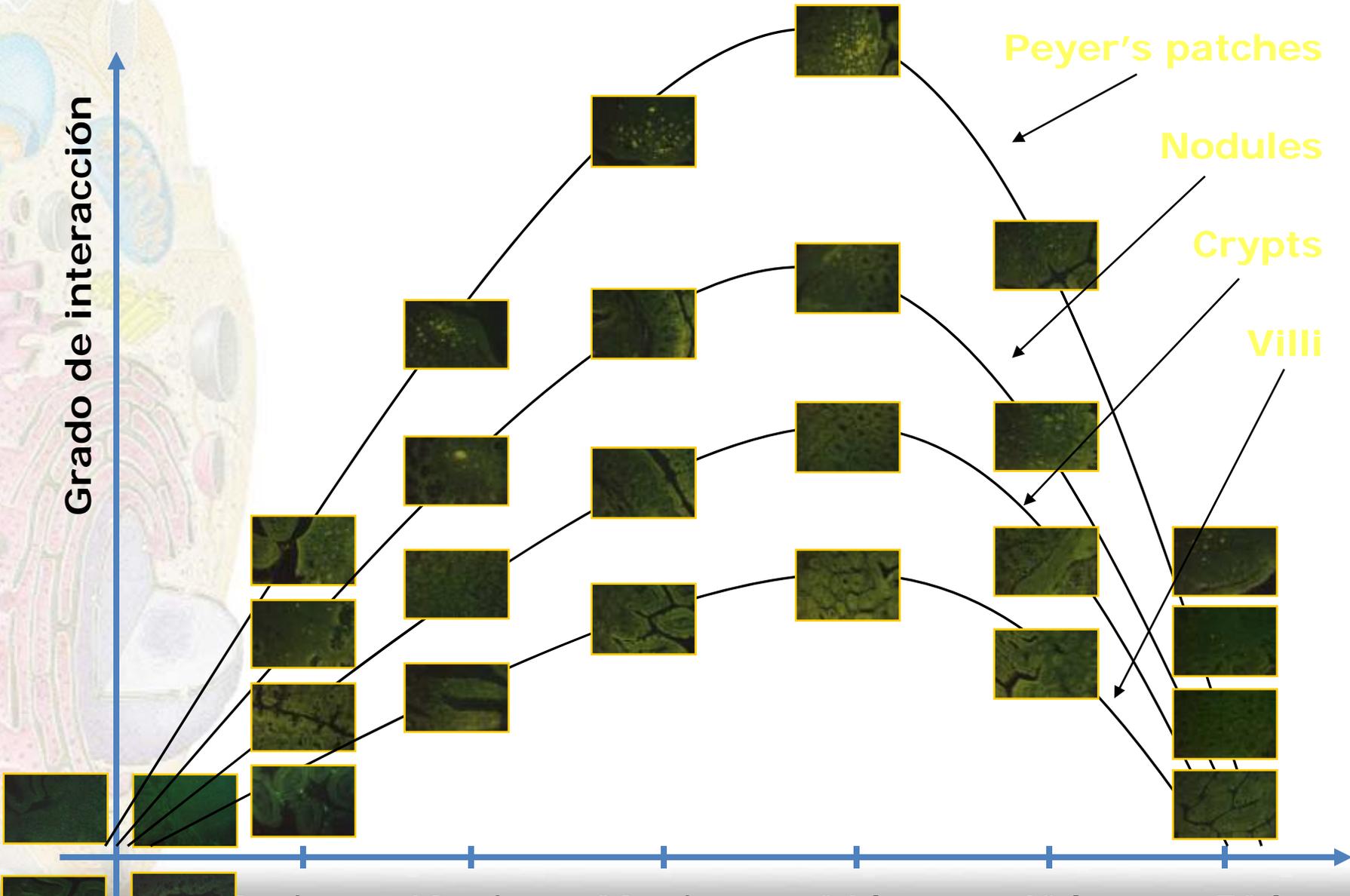
Fotomicrografías electrónicas de secciones ultrafinas de *L. bulgaricus* CRL 494 (a) antes de liofilizar (b) liofilizado en LDR 10%  
-Gentileza CERELA-



82.640 X



Grado de interacción



Peyer's patches

Nodules

Crypts

Villi



*El efecto aislado del  
L. casei* DN 114-001  
es diferente

Degree of interaction

Peyer's patches

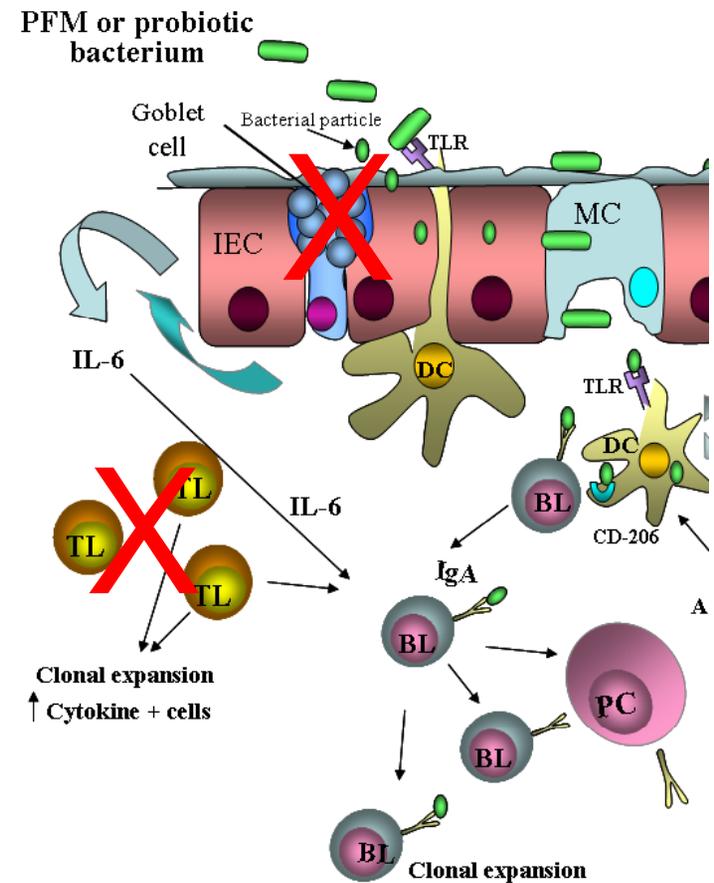
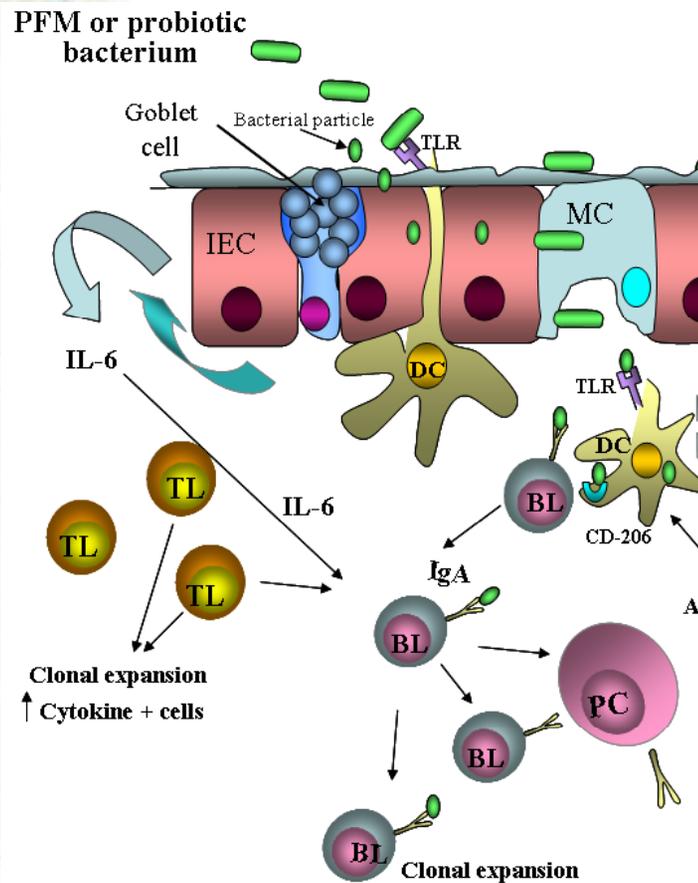
Nodules

Villi

Very little interaction was observed in crypts



- Diferencias en la expansión clonal y síntesis de citoquinas en el mismo modelo expuestos a una Leche fermentada o a la cepa aislada



Perdigón et al. 2009



# Complejidad...

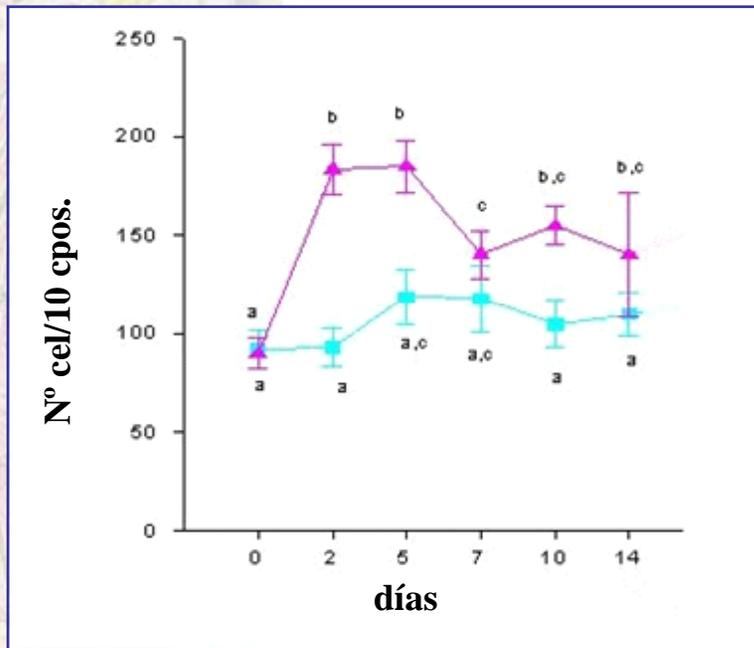
- Dificultad para aislar principio activo, dosis y actividad del mismo en el alimento
- Interacción profunda de la matriz y el principio activo
- La magnitud del cambio se expresa en el rango fisiológico



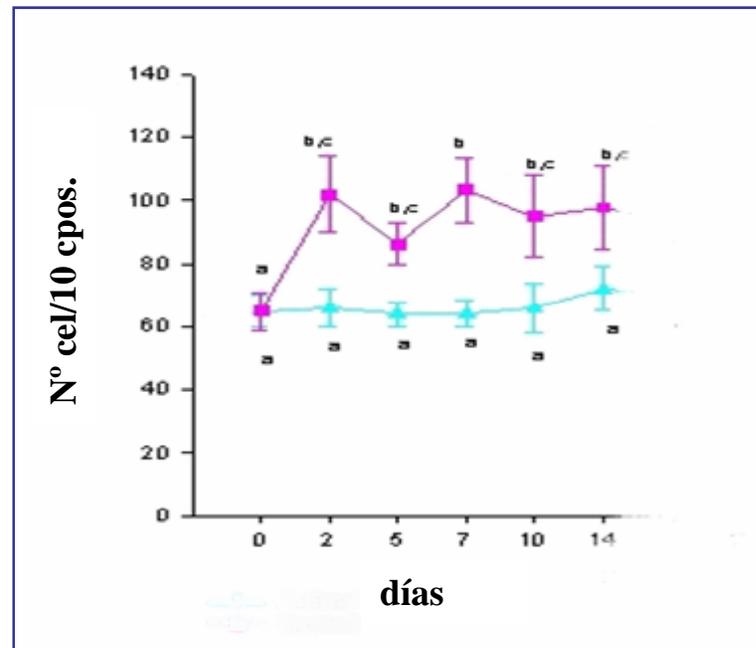
▶ Efecto de la leche fermentada probiótica sobre linfocitos B IgA+

## Células IgA+

Intestino delgado



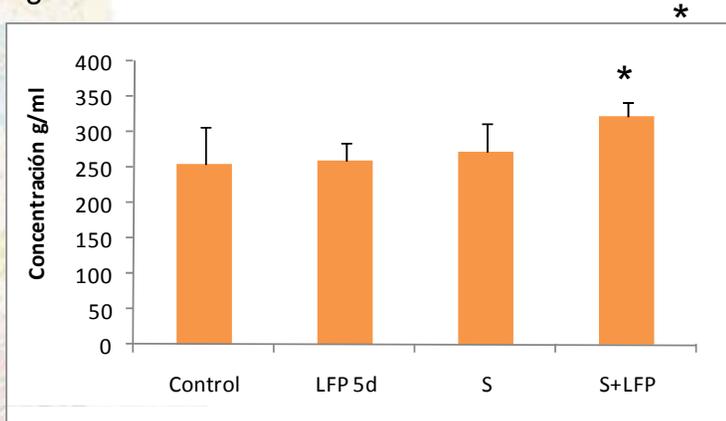
Intestino grueso



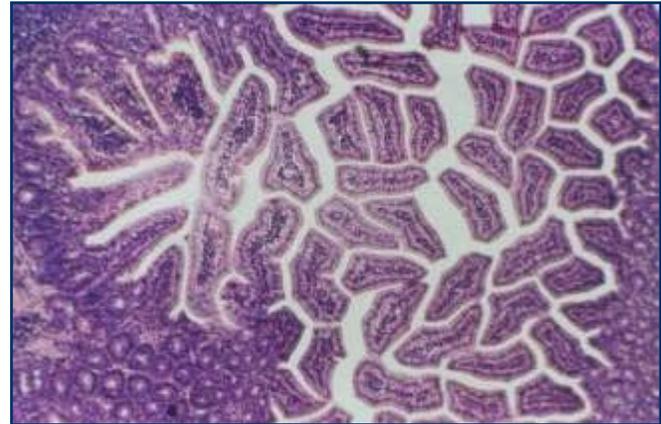


## Papel biológico de la IgA-S frente al patógeno *Salmonella* Typhimurium

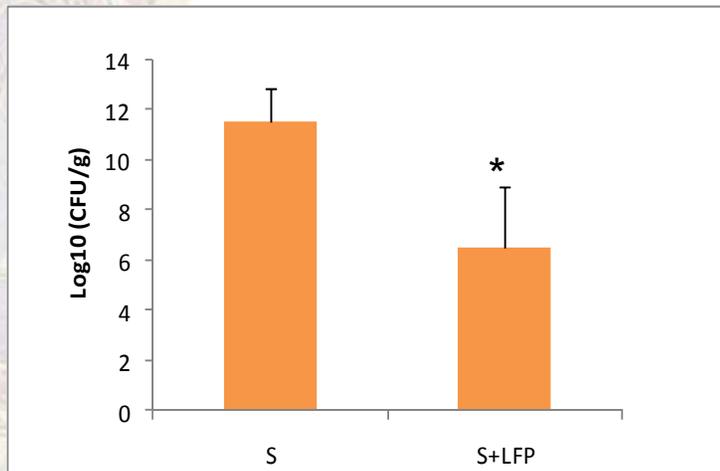
IgA-S total en fluido intestinal



*Salmonella* 2 días post-desafío



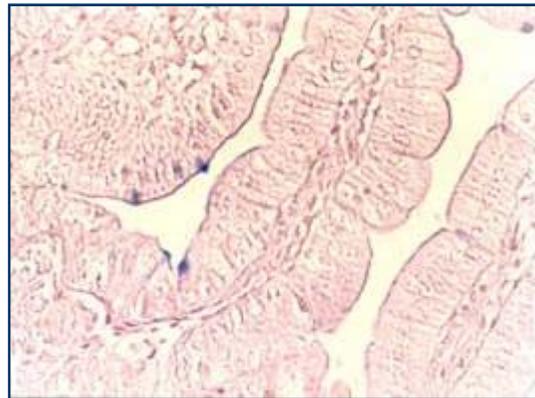
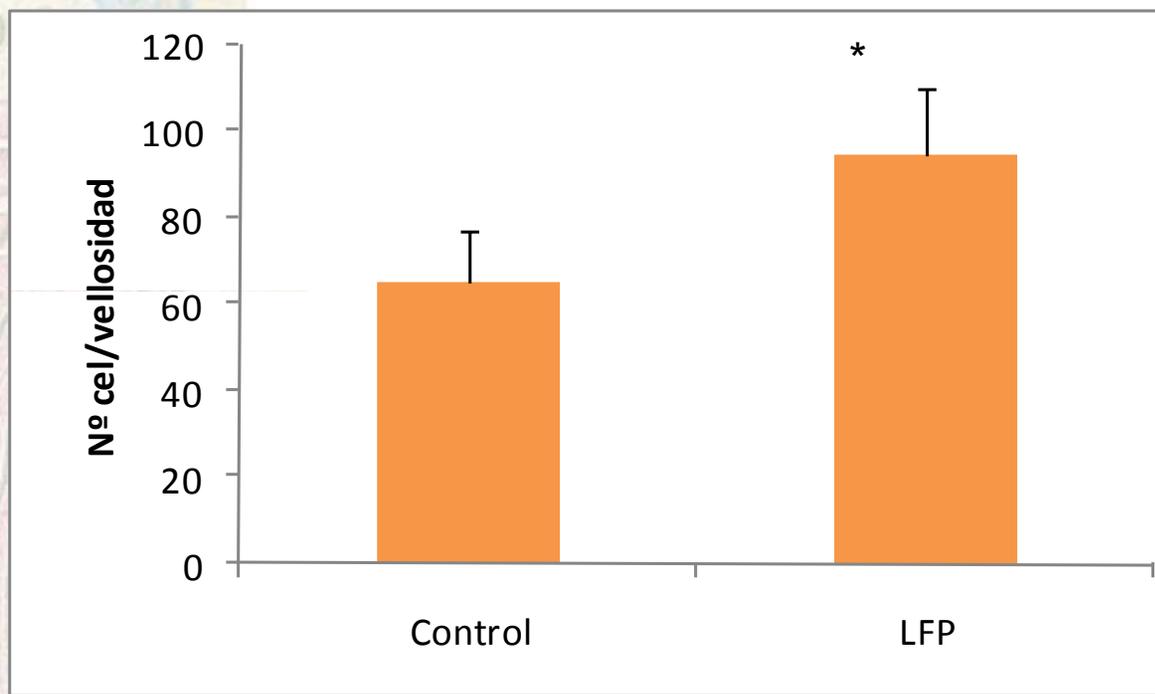
Desafío frente a *Salmonella*



Administración de la leche fermentada 2 días post-desafío



▶ Efecto sobre células caliciformes



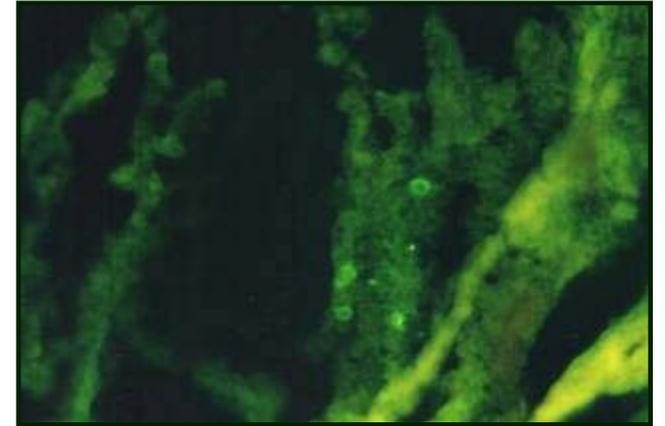
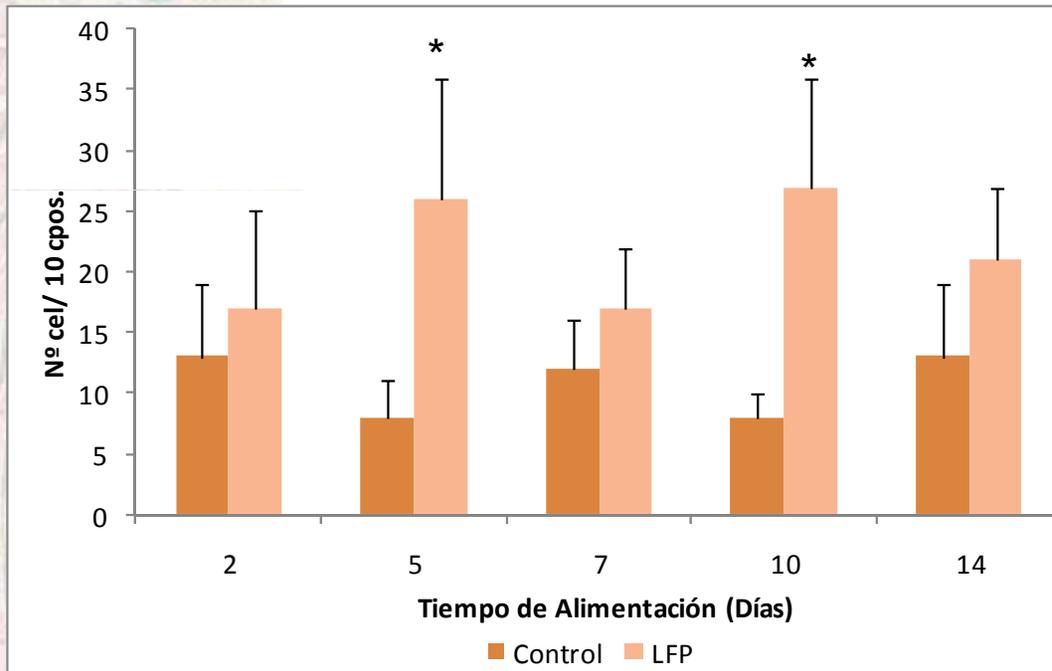
Control



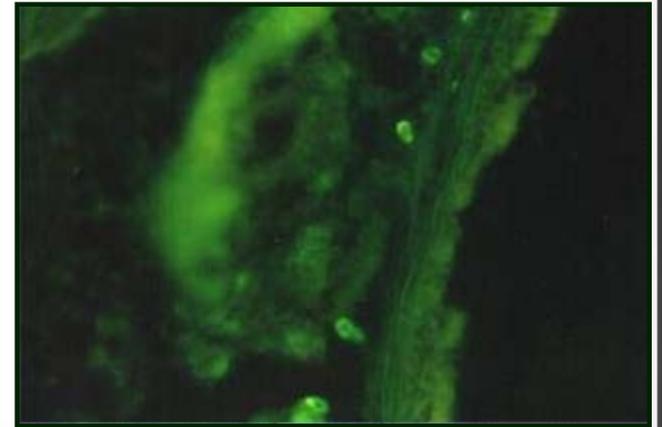


Efecto de la LFP en mucosas distantes de intestino.

## LB IgA+ en bronquios



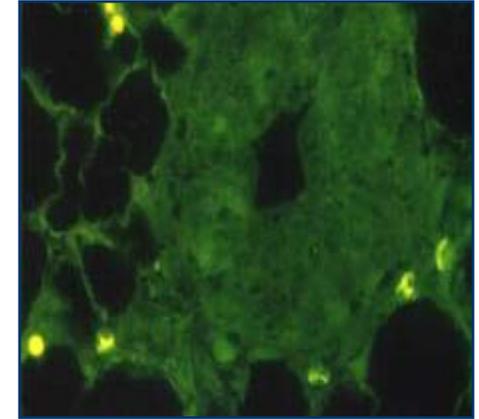
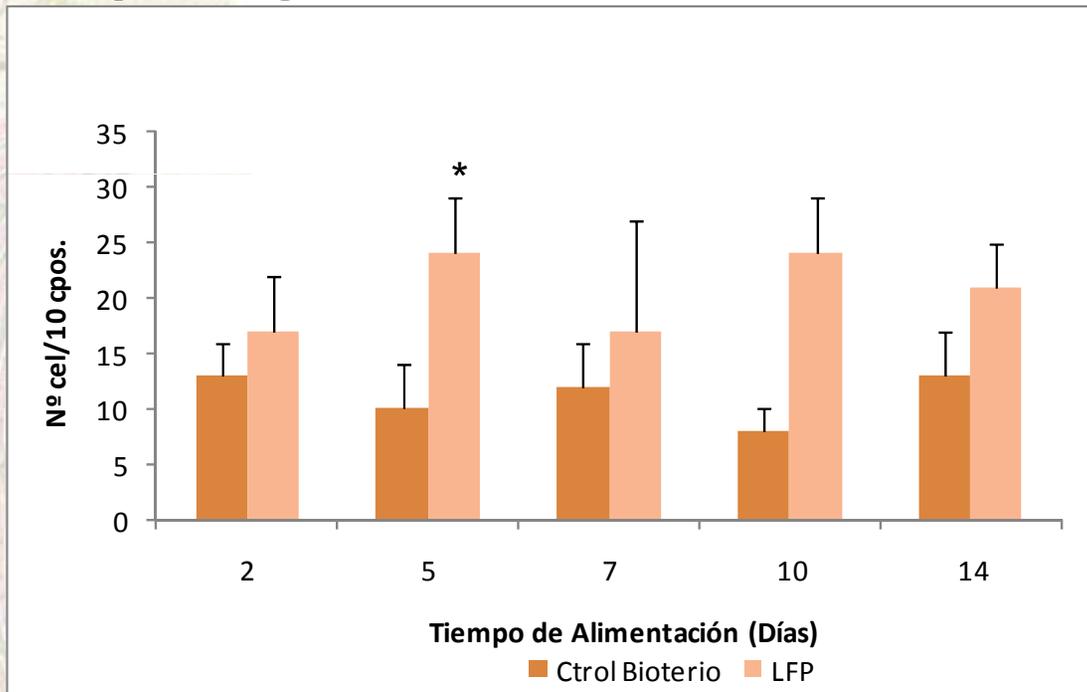
Control (1000x)



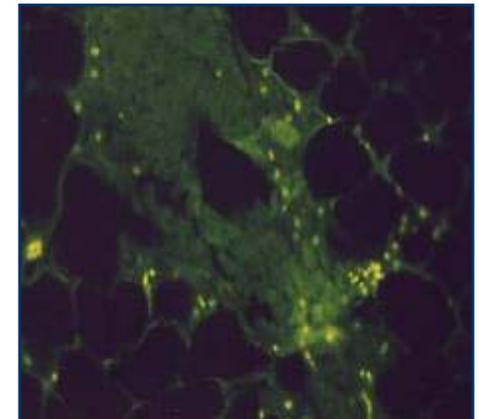


Efecto de la LFP en mucosas distantes de intestino.

### LB IgA+ en glándula mamaria



Control (2 días, 1000x)

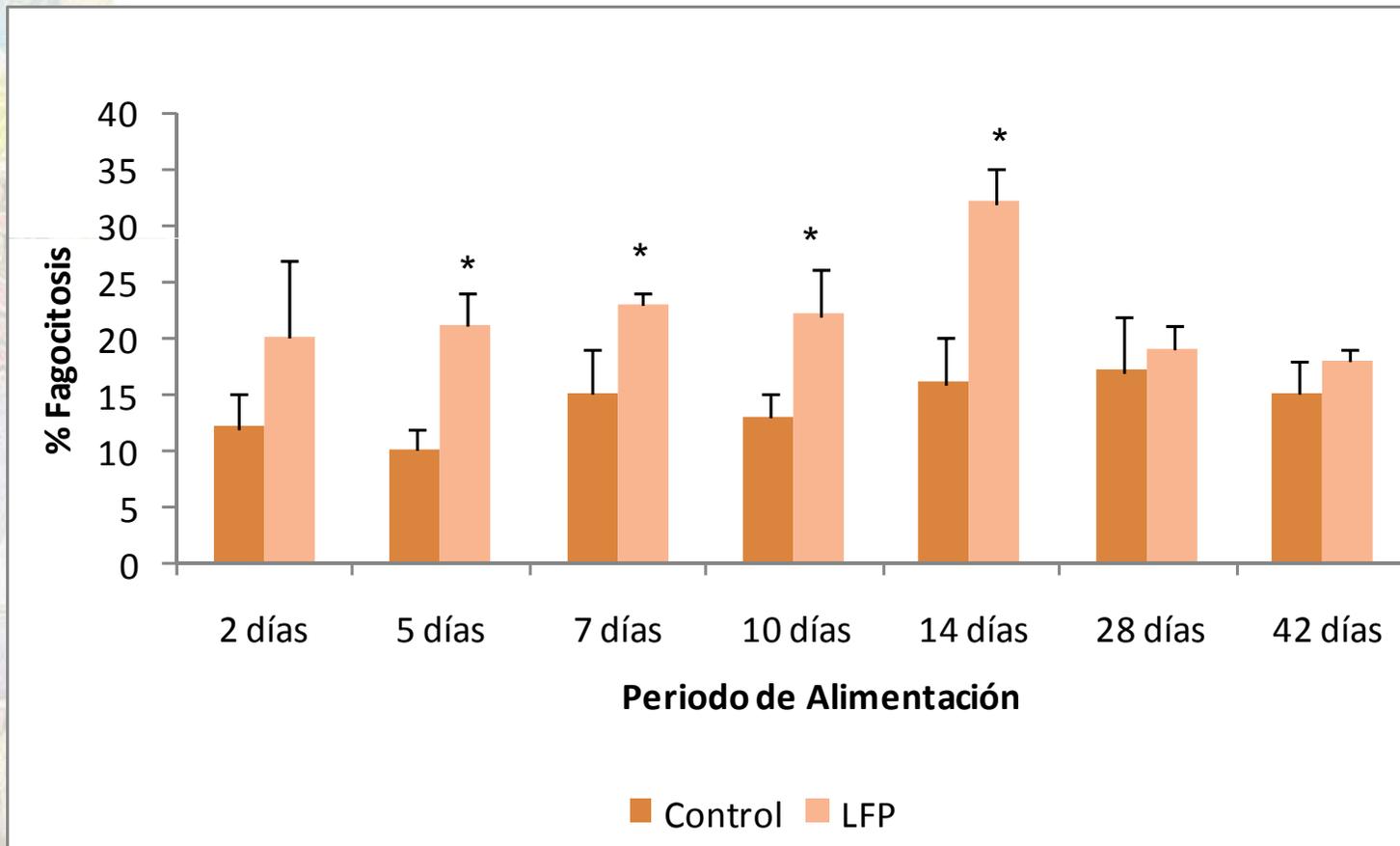


Actimel (2 días, 400x)



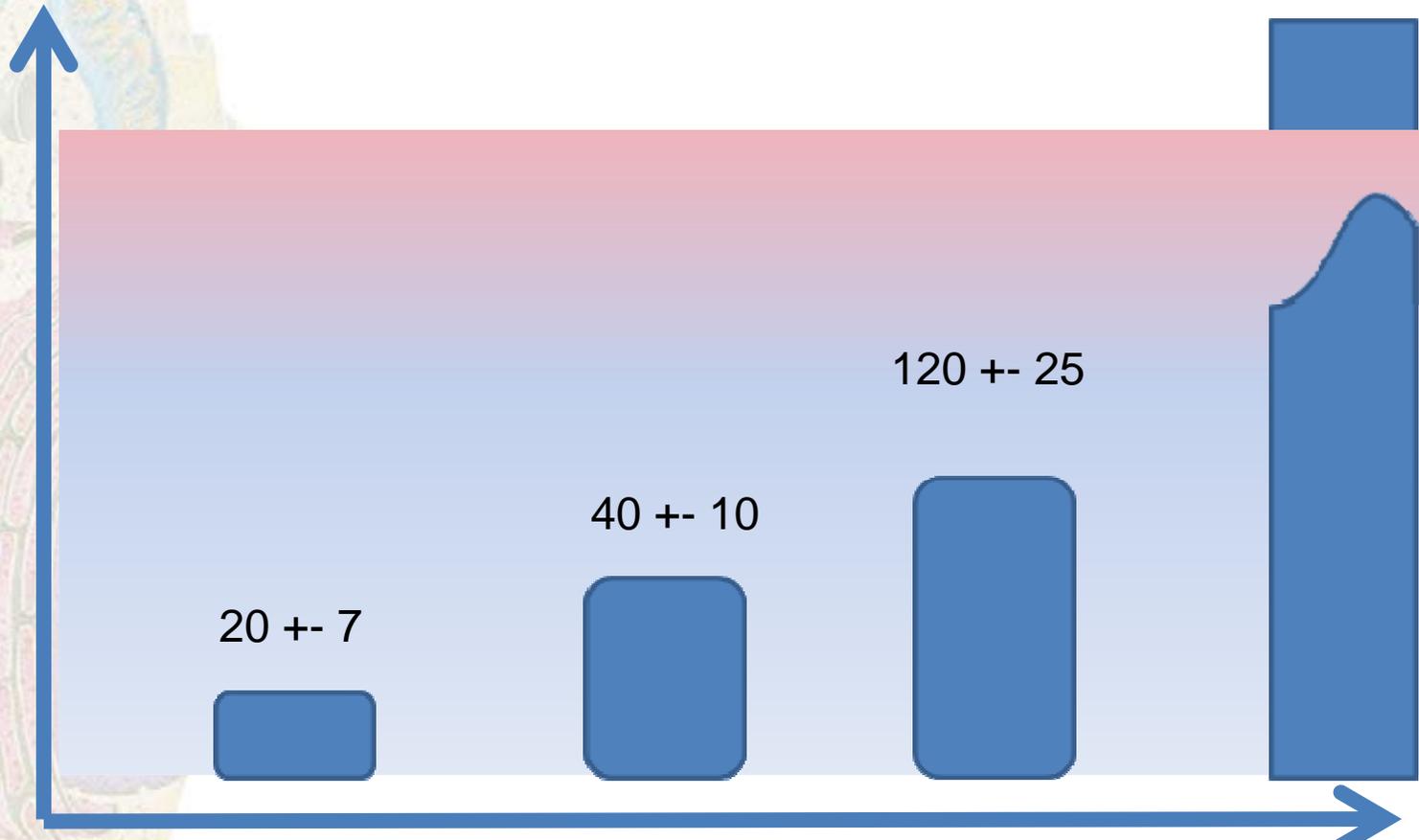


## Activación de macrófagos peritoneales (capacidad fagocítica)



# Respuesta del Interferon gamma en mucosa intestinal frente a una leche fermentada con L case, L casei aislado y salmonella

700 +/- 300



Control

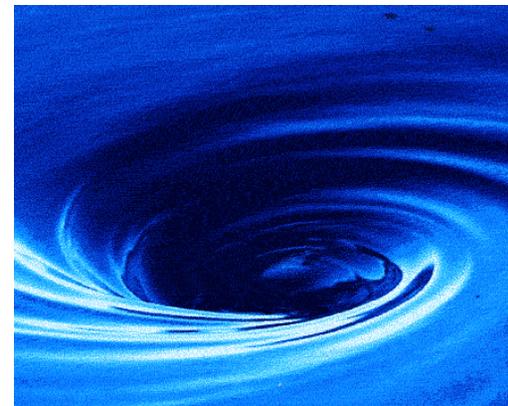
Leche  
Fermentada

Probiótico  
aislado

Salmonella



# Homeostasis, rango fisiológico y respuesta farmacológica

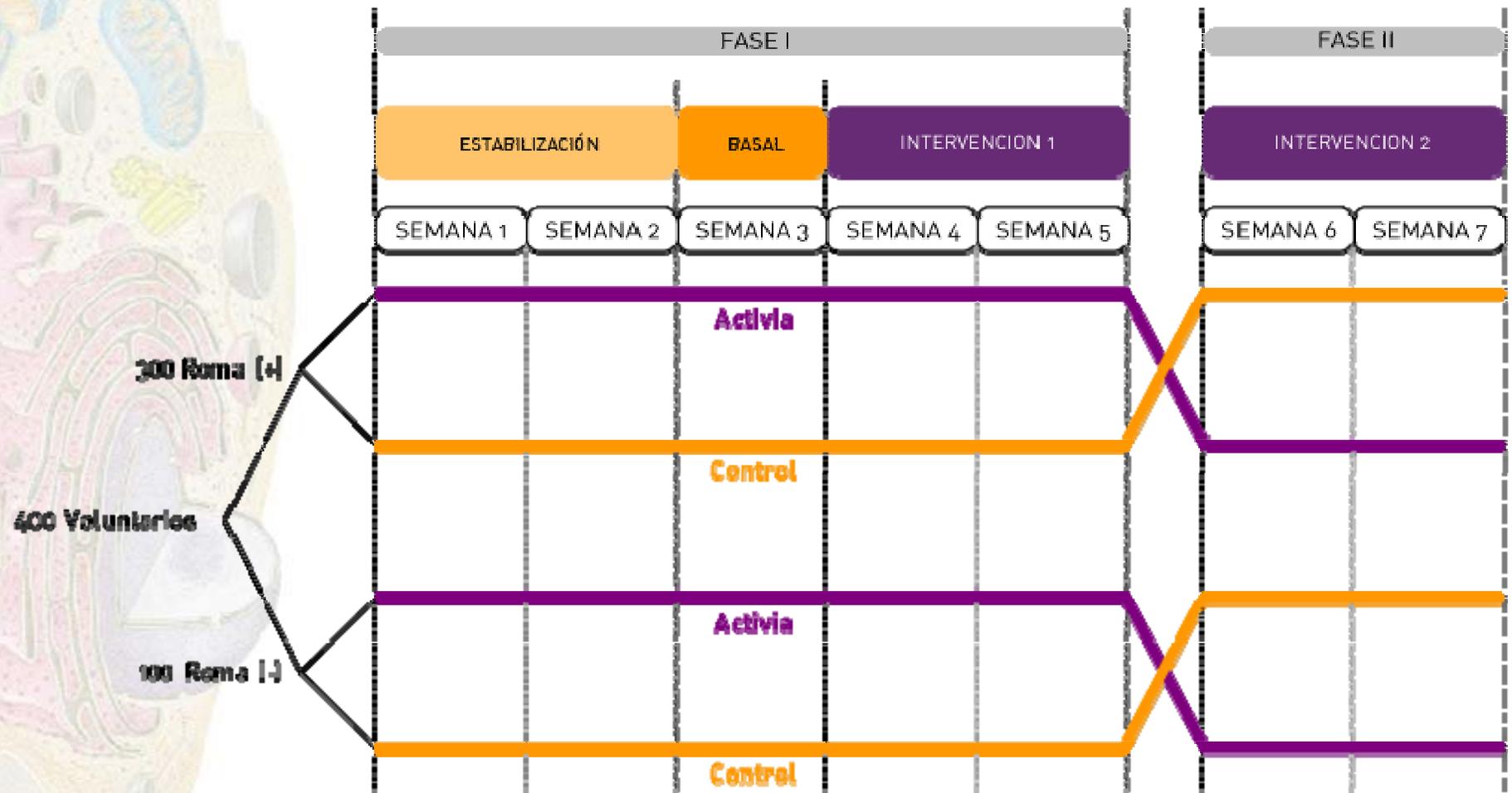


# Complejidad...

- Dificultad para aislar principio activo, dosis y actividad del mismo en el alimento
- Interacción profunda de la matriz y el principio activo
- La magnitud del cambio se expresa en el rango fisiológico
- Considerar el efecto sobre población sana con criterios de inclusión que identifiquen los diferentes condiciones de riesgo o perfiles

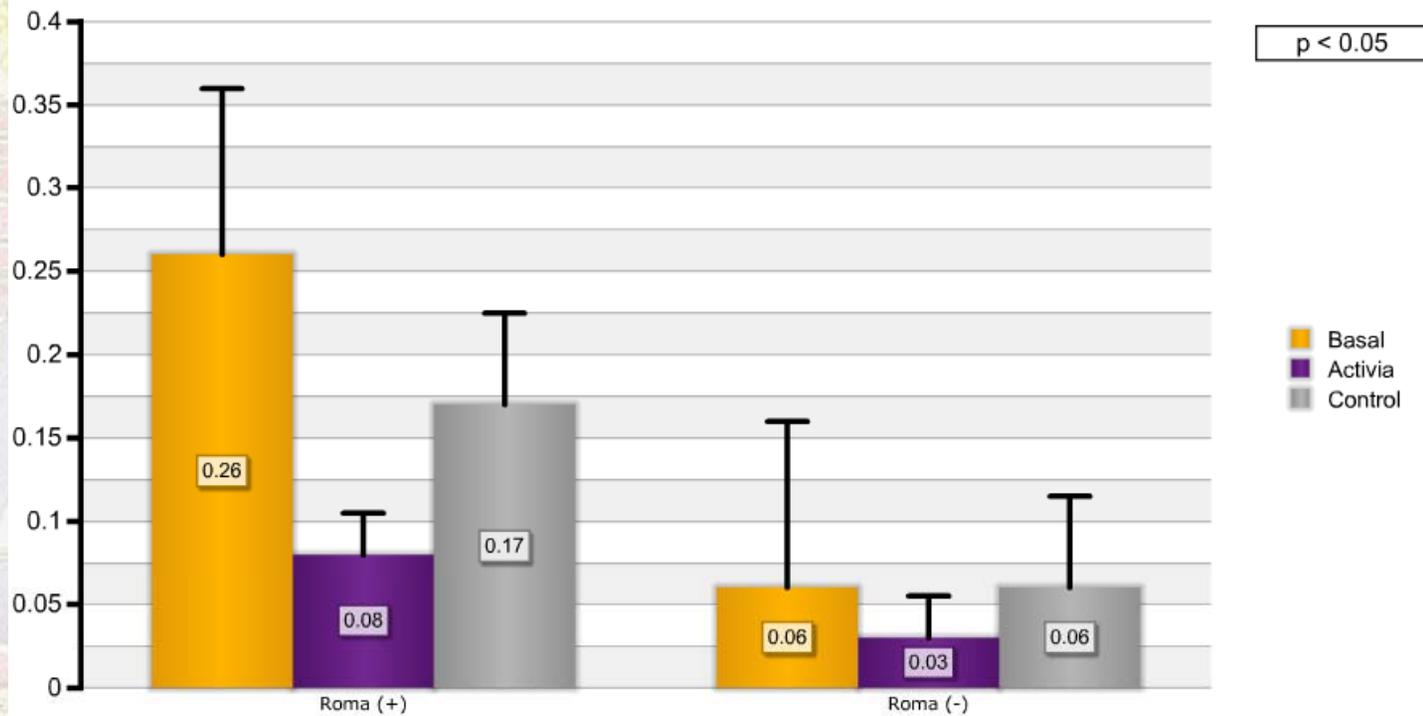


# Diseño experimental



# > Defecation pain index Roma + and -

“Basal” Vs. “Activia” / “Basal” Vs. “Control”



# Complejidad...

- Dificultad para aislar principio activo, dosis y actividad del mismo en el alimento
- Interacción profunda de la matriz y el principio activo
- La magnitud del cambio se expresa en el rango fisiológico
- Considerar el efecto sobre población sana con criterios de inclusión que identifiquen los diferentes condiciones de riesgo o perfiles
- La incorporación de un alimento suele condicionar otros cambios en la dieta





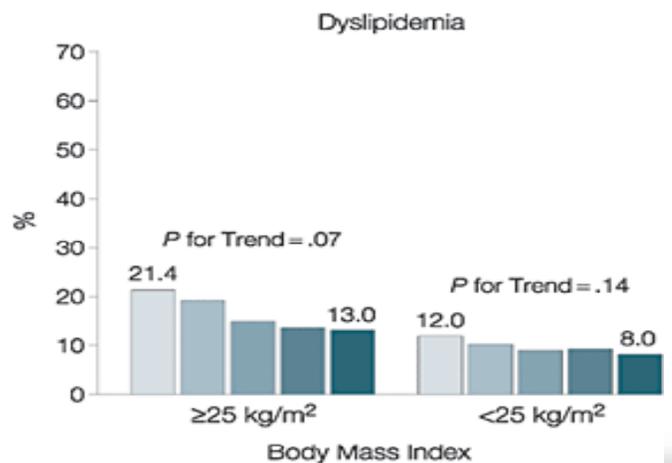
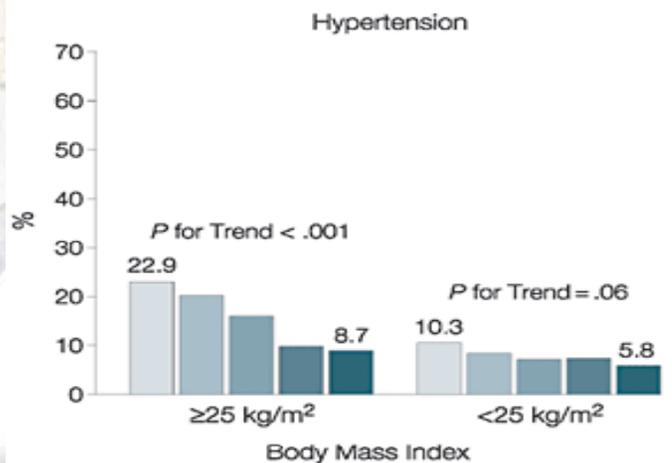
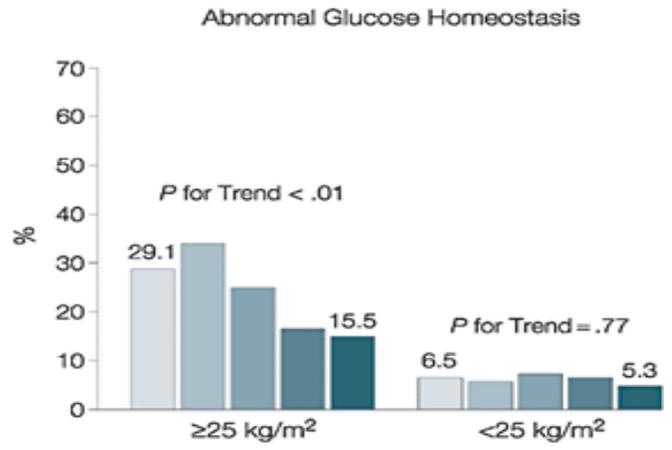
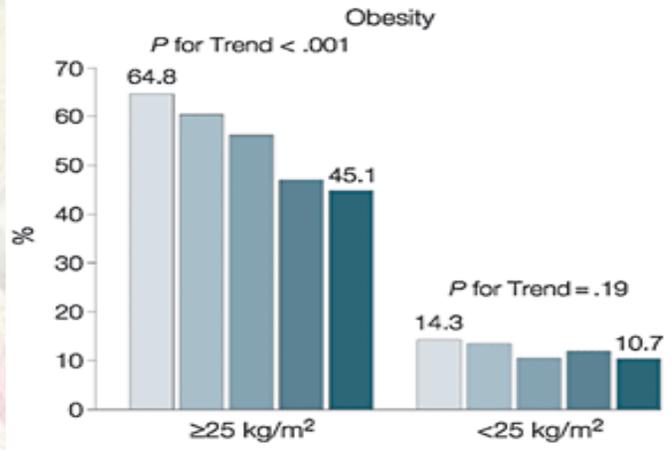
En qué tamaño, un “shot “ deja de ser un alimento para empezar a ser una cápsula



# El estudio CARDIA

Dairy Intake, Times Per Week

0-<10	10-<16	16-<24	24-<35	≥35
-------	--------	--------	--------	-----



# Complejidad...

- Dificultad para aislar principio activo, dosis y actividad del mismo en el alimento
- Interacción profunda de la matriz y el principio activo
- La magnitud del cambio se expresa en el rango fisiológico
- Considerar el efecto sobre población sana con criterios de inclusión que identifiquen las diferentes condiciones de riesgo o perfiles
- La incorporación de un alimento suele condicionar otros cambios en la dieta
- Eventos habitualmente multifactoriales



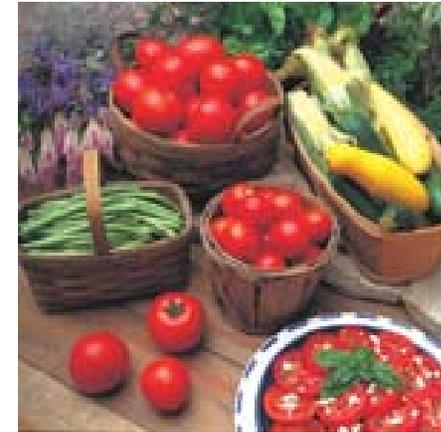
# Diferencias entre prevención y disminución de riesgo



LEADING CAUSES OF DEATH, 2004 AND 2030 COMPARED

2004 Disease or injury	Deaths (%)	Rank	Rank	Deaths (%)	2030 Disease or injury
Ischaemic heart disease	12.2	1	1	14.2	Ischaemic heart disease
Cardiovascular diseases	8.7	2	2	12.1	Cerebrovascular disease
Lower respiratory infections	7.0	3	3	6.8	Chronic obstructive pulmonary disease
Chronic obstructive pulmonary disease	6.1	4	4	3.8	Lower respiratory infections
Diarrhoeal diseases	3.0	5	5	3.0	Road traffic accidents
HIV/AIDS	3.5	6	6	3.4	Trachea, bronchus, lung cancers
Tuberculosis	2.5	7	7	3.3	Diabetes mellitus
Trachea, bronchus, lung cancers	2.5	8	8	2.1	Hyper tension heart disease
Road traffic accidents	2.2	9	9	1.9	Stomach cancer
Prematurity and low birth weight	2.0	10	10	1.8	HWYDE
Neonatal infections and other*	1.9	11	11	1.8	Neonitis and necrotic
Diabetes mellitus	1.9	12	12	1.8	Self-inflicted injuries
Malaria	1.7	13	13	1.4	Liver cancer
Hypertensive heart disease	1.7	14	14	1.4	Colon and rectum cancers
Birth asphyxia and birth trauma	1.5	15	15	1.3	Oesophageal cancer
Self-inflicted injuries	1.4	16	16	1.2	Violence
Stomach cancer	1.4	17	17	1.2	Alzheimer and other dementias
Cirrhosis of the liver	1.3	18	18	1.2	Cirrhosis of the liver
Neoplasms and neoplasms	1.3	19	19	1.1	Breast cancer
Colon and rectum cancers	1.1	20	20	1.0	Tuberculosis
Violence	1.0	22	21	1.0	Neonatal infections and other*
Breast cancer	0.9	23	22	0.9	Prematurity and low birth weight
Oesophageal cancer	0.9	24	23	0.9	Diabetes mellitus
Alzheimer and other dementias	0.8	25	26	0.7	Birth asphyxia and birth trauma
			41	0.4	Malaria

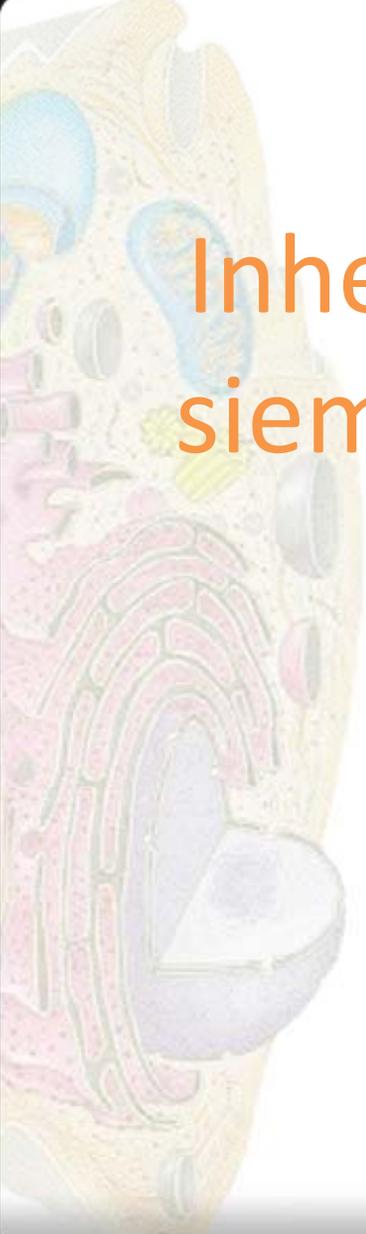
\* Includes severe neonatal infections and other neonatal causes along in the postneonatal period.



Unico origen  
Especificidad  
Poblaciones objetivo  
El problema se evita

Origen multicausal  
Para toda la población  
Parte del estilo de alimentación  
El problema tiene menos riesgo de aparición



A detailed, colorful illustration of a biological cell, showing various organelles like the nucleus, mitochondria, and endoplasmic reticulum. It is positioned on the left side of the slide, partially overlapping the text.

Inherente al alimento funcional  
siempre existe una alegación de  
salud



# Alegaciones de salud

**Medicinales**

**Previene**  
**Tratan**  
**Rehabilitan**

**Enfermedad**

**De salud**

**Refuerzan**      **Disminuyen**  
**Ayudan**  
**Promueven**

**Función**

**Riesgo**

El territorio de los AF es el  
ambito fisiológico





¿Esta complejidad para el diseño de los modelos experimentales y para la evaluación de la información disponible debe ser una barrera para la formulación de alegaciones de salud?

**NO**



# Nosotros ante una ciencia emergente

- Saber distinguir entre lo científicamente demostrado y lo que requiere sustanciación
- Saber diferenciar entre lo estadísticamente significativo y lo clínicamente relevante
- Saber elegir entre lo universal y lo particular
- Saber evaluar el costo beneficio
- Saber cuando los efectos pueden ser aditivos, sinérgico o encontrados
- Saber reconocer la seguridad ante lo nuevo del riesgo de lo imprudente
- Saber prescribir a nuestros pacientes, recomendar a la población. Enseñar a nuestros discípulos y asesorar al Estado e Industria



La Sociedad de Nutrición se encuentra convocando a expertos de nuestra sociedad y a miembros de otras disciplinas para diferenciar lo científicamente válido, lo clínicamente pertinente y lo nutricionalmente adecuado para contribuir a una mejor comprensión de la riqueza de la variedad funcional dentro de cada grupo de alimentos





# Harinas y cereales

- ✓ Índice glicémico
- ✓ Fibra
- ✓ Adición de antioxidantes
- ✓ Cereales y semillas no tradicionales
- ✓ Otros



- ✓ Flavonoides, indoles, carotenoides, Polifenoles (Té, vino, mate)
- ✓ isotiocianatos, etc.
- ✓ Otros compuestos de fibra



- ✓ Probióticos
- ✓ Prebióticos
- ✓ Biopeptidos
- ✓ Fitoesteroles



CLA  
Perfil de grasas  
PUFA (DHA)  
Fitoestrogenos



- ✓ Oleico
- ✓ PUFA omega 3
- ✓ AGE







# Comer variado es bueno para vivir con salud

- La alimentación y la salud son conceptos íntimamente relacionados
- La variedad no sólo se refiere a los grupos de alimentos sino a las diferencias sutiles, pero consistentes dentro de cada grupo
- Promover nuestra mejor comprensión de las propiedades de los alimentos como un todo más complejo que la suma de sus nutrientes constitutivos





# Muchas gracias

[esteban@carmuega.com.ar](mailto:esteban@carmuega.com.ar)

