

INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN

**En la frontera de los ensayos clínicos y
la utilización de muestras/datos
humanos en investigación**

Dra. Pilar Vaquero

Departamento de Metabolismo y Nutrición
Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición
(ICTAN-CSIC)

ESTUDIOS NUTRICIONALES EN HUMANOS VOLUNTARIOS

1.- Valoración del estado nutricional

Objetivo: Conocer la ingesta de energía y nutrientes de un grupo poblacional, generalmente en comparación con otro grupo.

(Ej.: enfermos frente a sanos; ancianos institucionalizados frente a ancianos que viven independientes, ...).

Metodología:

- Encuestas dietéticas,
- Determinaciones antropométricas,
- Determinaciones bioquímicas y hematológicas

Estudio observacional

ESTUDIOS NUTRICIONALES EN HUMANOS VOLUNTARIOS

2.- Estudios de intervención nutricional

Objetivo: Conocer si la intervención con un alimento, dieta o componente de la dieta modifica una función orgánica

Metodología:

- Encuestas dietéticas,
- Determinaciones antropométricas
- Determinaciones bioquímicas y hematológicas
- **Diseño del alimento/s, diseño de dietas**
- **Intervención con el alimento/dieta en humanos**

ESTUDIOS NUTRICIONALES EN HUMANOS VOLUNTARIOS

3.- Estudios de nutrigenómica

Objetivo: Conocer la interacción entre genotipo y dieta
[Objetivo final: dieta personalizada]

Metodología:

- Encuestas dietéticas,
- Determinaciones antropométricas
- Determinaciones bioquímicas y hematológicas
- Diseño del alimento/s, diseño de dietas
- Intervención con el alimento/dieta en humanos
- **Análisis genéticos/proteómicos/metabolómicos**

¿Qué es un estudio de intervención nutricional?

Intervención en el ámbito de la sanidad:

“Toda actuación realizada con fines preventivos, diagnósticos, terapéuticos, rehabilitadores o de investigación”

(Ley 41/2002 de 14 de Noviembre de autonomía del paciente)

Definiciones relacionadas

Paciente:

Usuario de los servicios sanitarios (*Ley 41/2002 de 14 de Noviembre de autonomía del paciente*)

Ensayo clínico:

Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia (Real decreto 223/2004 Ensayos clínicos)

Normativa aplicable

- Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial)
- Convenio del Consejo de Europa, protección de los derechos humanos y la biomedicina
- Ley de protección de datos de carácter personal
Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- Ley de Investigación biomédica
Ley 14/2007 de 3 e Julio, de Investigación Biomédica
- Declaración Universal de la UNESCO sobre le genoma humano y los derechos humanos

Normativa alimentos/dietas

- **Reglamento europeo de declaraciones nutricionales y de salud**
(CE) N° 1924/2006
- **Reglamento europeo sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos**
(CE) No 1925/2006
- **Reglamento sobre sustancias que pueden añadirse para fines de nutrición específicos en alimentos destinados a una alimentación especial**
(EC) No 953/2009
- **Enmienda: Reglamento (EU) No 1161/2011 del Consejo de 14 de noviembre 2011**

Información adicional

- **Ingestas recomendadas de nutrientes**

Comparison of dietary reference intakes (DRI) between different countries of the European Union, The United States and the World Health Organization.

Cuervo M et al. *Nutr Hosp.* 2009;24(4):384-414.

Recomendaciones

- **NuGo** <http://nugo.dife.de/bot/index.php>

Aspectos bioéticos

Informe al Comité de Ética

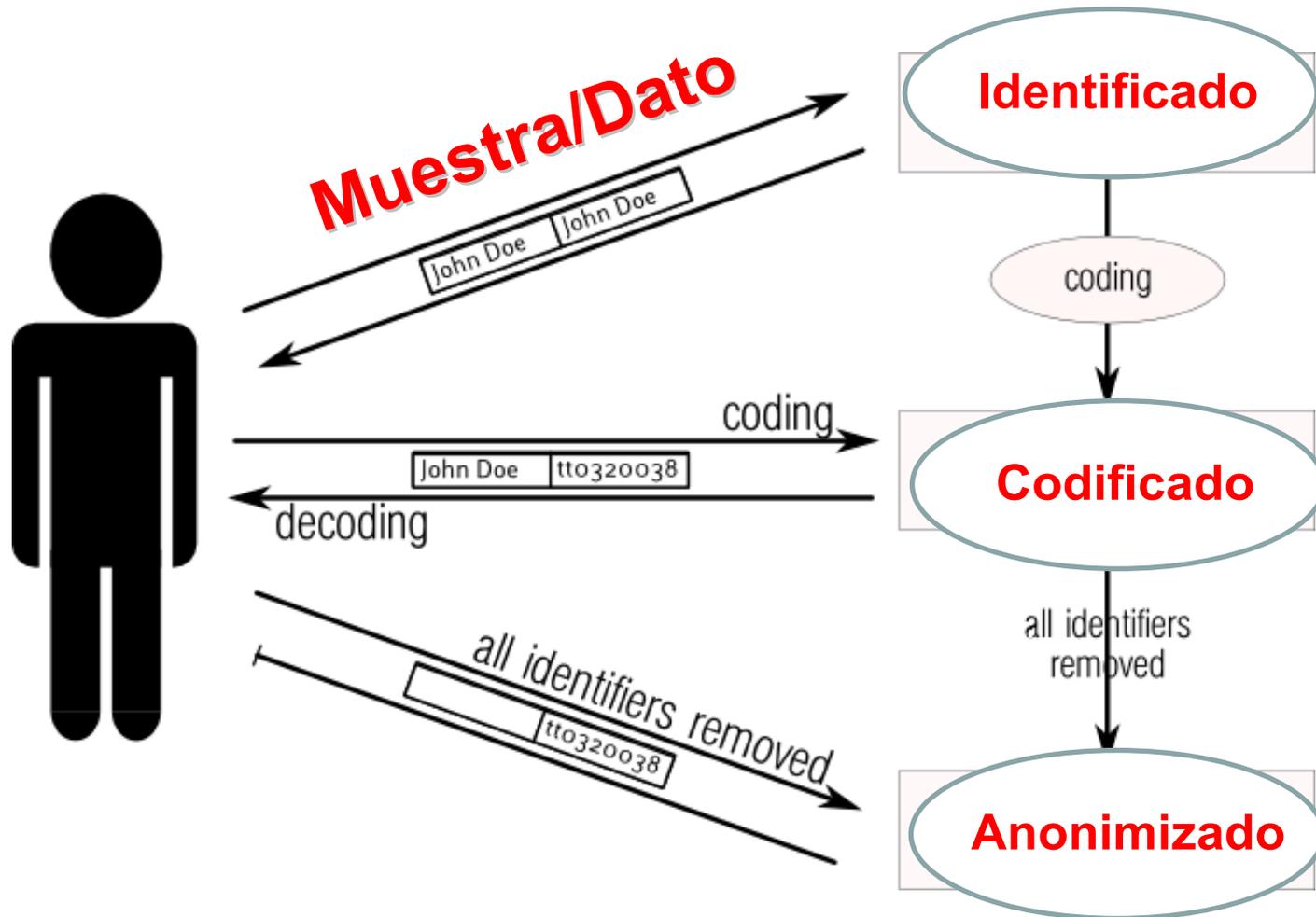
- Antecedentes y objetivos generales de la investigación (fuentes de financiación del estudio)
- Metodología y tratamiento de datos
- Protocolo del investigador
- Certificados de calidad
- Hoja de información al voluntario
- Hoja de consentimiento informado
- Cartel de captación de voluntarios

Informe al Comité de Ética

(cont.)

- Cómo se garantiza la confidencialidad
- Cómo se conservan las muestras biológicas y trazabilidad
- Dónde se realiza el estudio
- Si existe compensación al voluntario
- Garantía de seguridad alimentaria
- Si se ha previsto contratar un seguro de responsabilidad civil

Confidencialidad



Relación Beneficio / Riesgo

EJEMPLOS DE INVESTIGACIONES EN NUTRICIÓN

- Estudios observacionales
- **Estudios de intervención**

Grupos de población



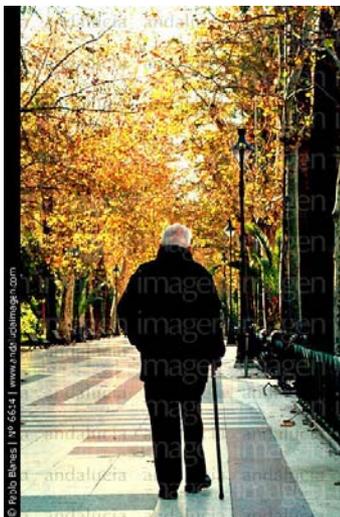
– Sanos



– Sanos con riesgo de enfermedad



– Enfermos



Ensayos de intervención nutricional

- **Ensayos de consumo agudo (absorción o biodisponibilidad)**
 - Biodisponibilidad o Área bajo la curva
 - Metabolismo postprandial
 - Absorción (marcaje)
- **Ensayos de consumo crónico**
 - Cruzados aleatorizados
 - Aleatorizados en grupos paralelos



Alimento natural

Efectos de un agua mineral bicarbonatada sódica en el metabolismo lipídico y óseo

Resultados de los estudios de intervención en adultos sanos



- *Eur J Nutr*, 2011
- *J Nutr Biochem* 21:948-953, 2010
- *Int J Food Sci Nutr* 59:347-355, 2008
- *Nutr Hosp* 22: 538-544, 2007
- *Br J Nutr* 94: 582-587, 2005;
- *Br J Nutr* 93: 339-344, 2005;
- *J Nutr* 134:1058-1063, 2004;

SUJETOS Y METODOLOGÍA

- ◆ **Adultos hombres y mujeres, sanos (edad 18-45 años)**
Mujeres postmenopáusicas, sanos (> 1 año de amenorrea)
- ◆ **Se excluyen:** obesidad, enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico, terapia hormonal sustitutiva u otra medicación que pudiera interferir, trastornos del comportamiento alimentario
- ◆ **Ensayos de intervención con agua, agua control, agua carbónica**
 - Crónico: **1 L /día y dieta habitual, 2 meses**
 - Postprandial (absorción): **500 ml de agua + desayuno estándar**
- ◆ **Determinaciones:** peso corporal, presión arterial, lípidos, glucosa, insulina, aldosterona, marcadores de función renal, riesgo de enfermedad cardiovascular

Estudios aprobados por los Comités de Ética correspondientes

Cambios en los lípidos y glucosa séricos

1 L/día de agua mineral junto con la dieta habitual, durante 2 meses

	Agua control	Agua carbónica	Cambio %	p ¹
Triglicéridos (mmol/L)	0.83 ± 0.38	0.91 ± 0.38	9.6	NS
Colesterol total (mmol/L)	6.05 ± 0.84	5.64 ± 0.67	-6.8	0.001
HDL-colesterol (mmol/L)	1.50 ± 0.35	1.63 ± 0.30	8.7	0.018
LDL-colesterol (mmol/L)	4.25 ± 0.56	3.62 ± 0.59	-14.8	<0.001
Colesterol / HDL-colesterol	4.22 ± 0.94	3.44 ± 0.70	-18.5	<0.001
Glucosa (mmol/L)	5.54 ± 0.41	5.17 ± 0.41	-6.7	<0.001

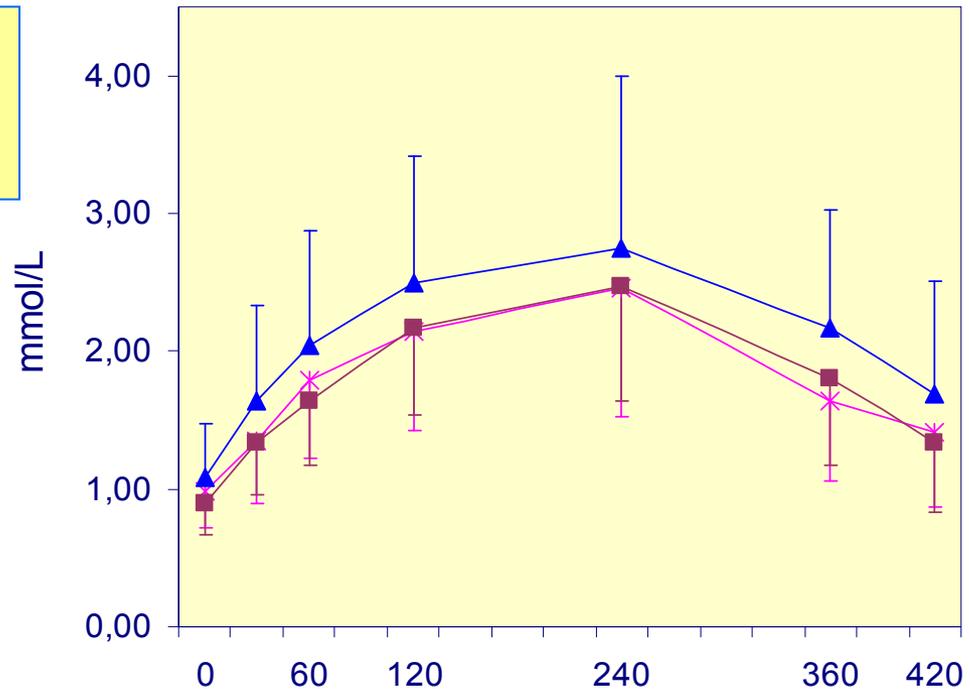
Media ±SD, n=18. ¹ Medidas pareadas

TRIGLICÉRIDOS EN SUERO

Agua control: ▲

Agua bicarbonatada 1: *

Agua bicarbonatada 2: ■



Influencia significativa del agua, $p= 0.008$
(ANOVA medidas repetidas)

Schoppen, Pérez-Granados, Sarriá, Navas, Carbajal, Sánchez-Múniz, Vaquero MP.
British Journal of Nutrition 93: 582-587, 2005.

Alimentos naturales

Influencia de la adición de pescado azul a un plato de legumbres sobre la absorción de Hierro

Judías pintas

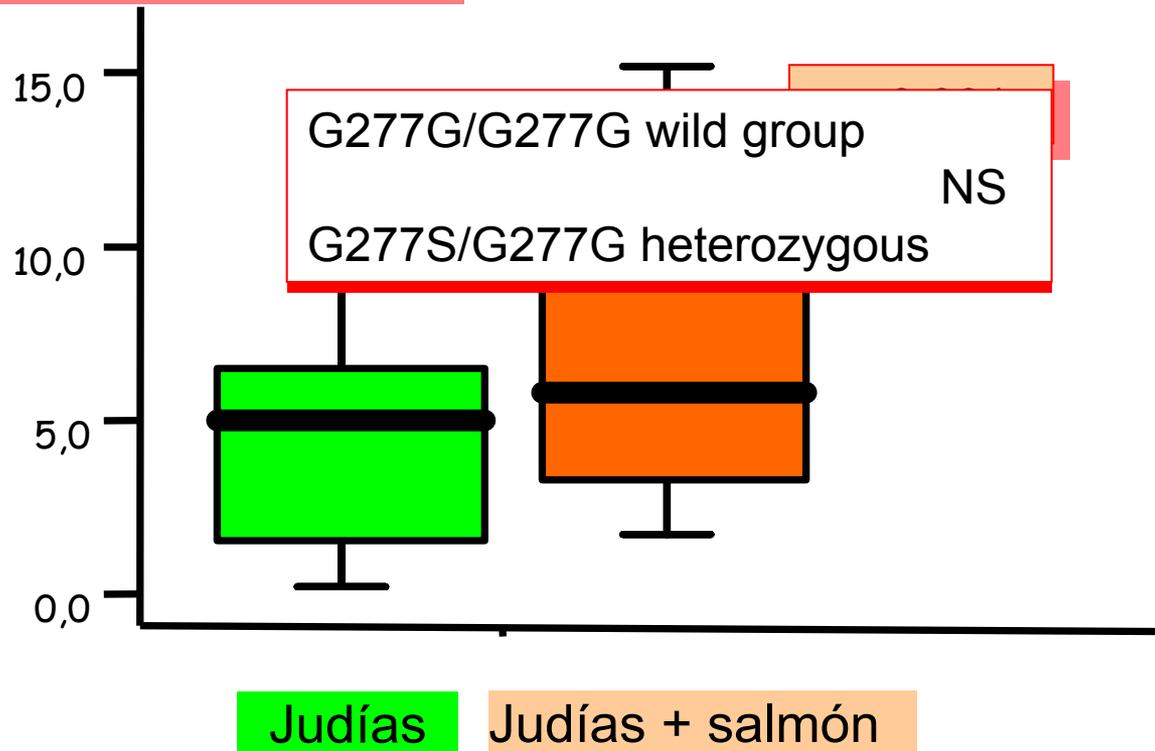
Judías pintas con salmón



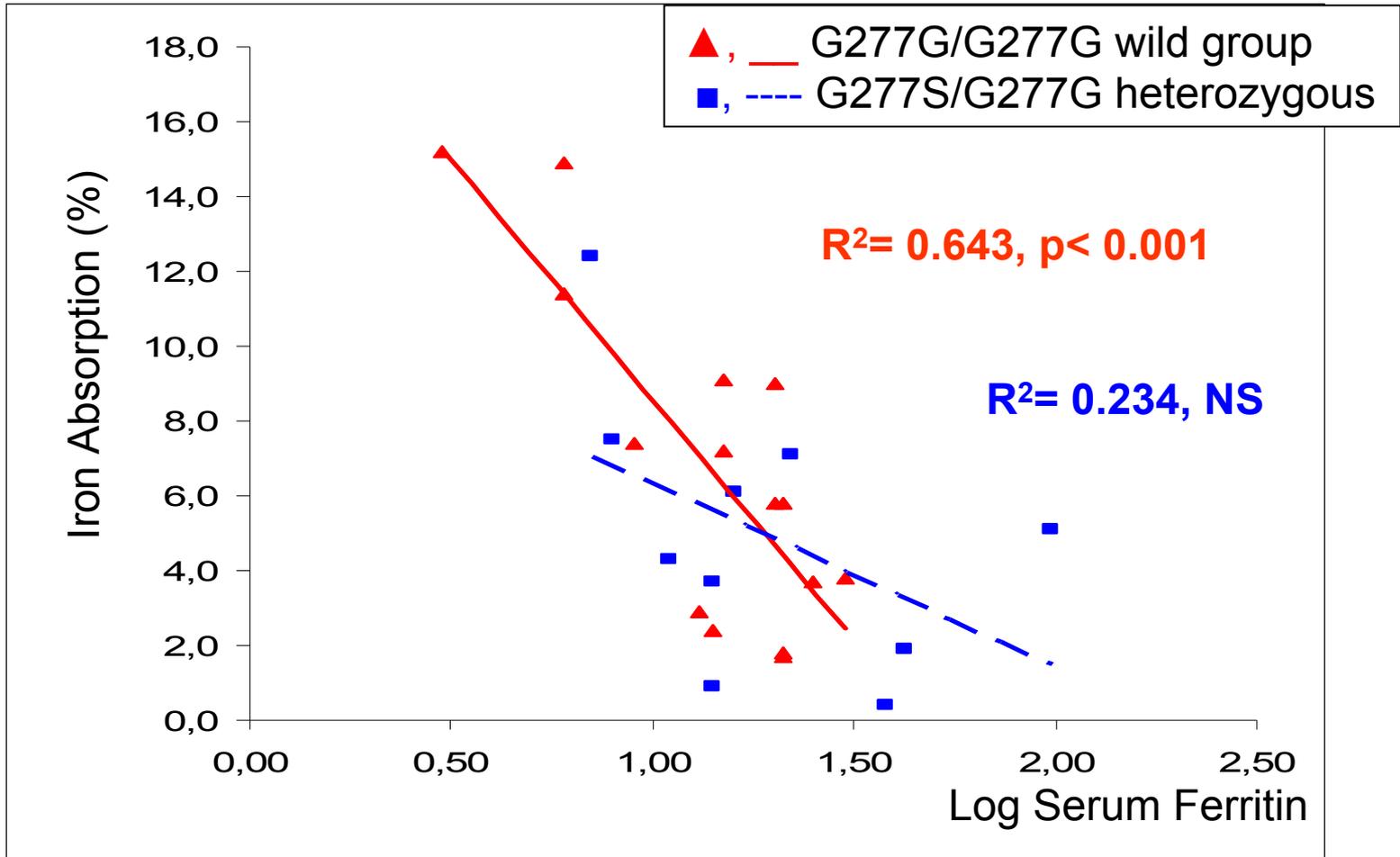
- Ensayo en mujeres jóvenes con deficiencia de hierro (no anémicas)
- Diseño cruzado aleatorizado no ciego

La presencia de salmón incrementa significativamente la absorción de hierro

Absorción de Fe (%)



Relación entre la absorción de hierro y sus depósitos corporales



Sarriá, Navas-Carretero, López-Parra, Pérez-Granados, Arroyo-Pardo, Roe, Teucher, Fairweather-Tait, Vaquero. *Eur J Nutr* 46: 57-60 (2007).

Alimento funcional

Alimentos:

- Zumo de frutas enriquecido en hierro (18 mg / envase)
- Zumo de frutas placebo (sin hierro)

Diseño del ensayo:

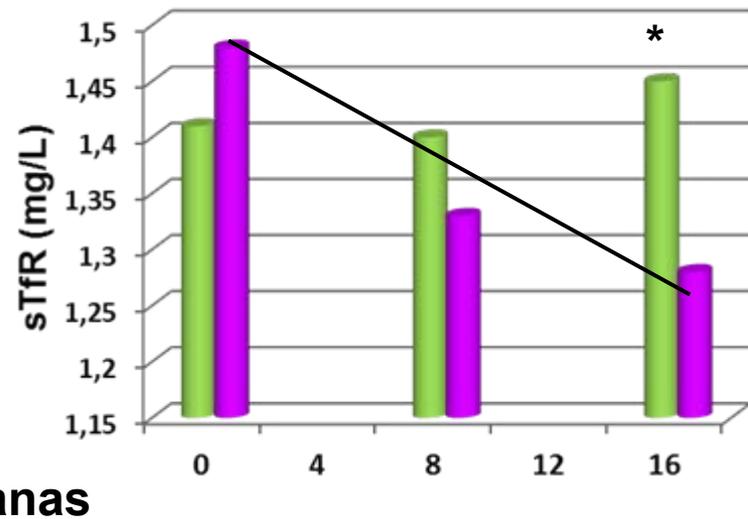
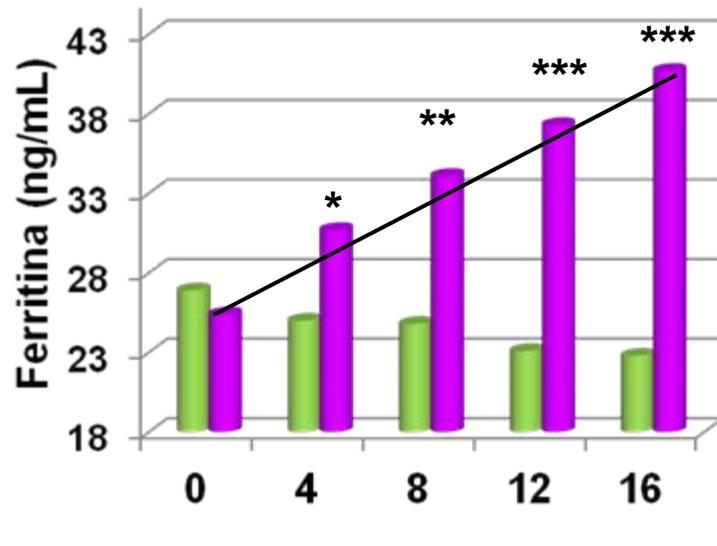
Estudio aleatorizado, doble ciego controlado por placebo de 16 semanas de duración

Sujetos: mujeres en edad fértil con deficiencia de hierro, sin anemia



Eficacia del consumo del zumo enriquecido en la mejora del estado de hierro

■ Zumo Placebo ■ Zumo enriquecido en hierro



Blanco-Rojo R, Pérez-Granados, Toxqui L, González-Vizcayno C, Delgado MA, Vaquero MP. *Br J Nutr*, 105, 1652–1659 (2011).

Hoja de información al voluntario

..... Se trata de un estudio amplio cuyo objetivo es conocer la influencia del consumo de una bebida enriquecida en hierro como parte de la dieta habitual sobre el metabolismo del hierro, los lípidos y el hueso en mujeres jóvenes con reservas bajas de hierro. Si lo deseas también realizaremos un análisis genético para determinar la presencia de mutaciones en genes relacionados con el metabolismo del hierro. **Tu participación en el estudio nutricional no te obliga a aceptar el análisis genético, y deberás proporcionar tu consentimiento para el mismo.**

..... ***Posibles beneficios y riesgos de tu participación:***

El riesgo de padecer cualquier enfermedad o molestia derivada de tu participación en este estudio es prácticamente nulo. El producto que vas a tomar es un alimento funcional que contiene un compuesto de hierro comercializado, y que cumple con todas las garantías de seguridad obligadas según la legislación vigente.

Respecto a posibles beneficios derivados de tu participación, los niveles de hierro pueden equilibrarse y reducir el riesgo de que padezcas anemia ferropénica. También puede haber un beneficio adicional por la mejora de tu metabolismo lipídico y óseo.

Consentimiento informado

TITULO DEL ESTUDIO: HIERRO

Yo (nombre y apellidos)

- He sido informado sobre el estudio, sabiendo que consta de dos partes distintas (selección de voluntarios, estudio nutricional), y he podido hacer todas las preguntas necesarias sobre el mismo.
- He leído y recibido suficiente información sobre la fase de selección del estudio.
- Comprendo que podré ser informado si lo deseo de los análisis y medidas que se me practiquen en esta fase.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que repercuta en mi atención médica

ACEPTO QUE SE REALICE UN ANÁLISIS GENÉTICO DE MIS MUESTRAS
(Marcar la casilla en caso afirmativo)

Acepto que los resultados obtenidos en esta fase del estudio sean utilizados con fines exclusivamente científicos.

Resumen

Estudios de intervención nutricional

- Legislación aplicable (*Ley de Investigación biomédica*)
- No son ensayos clínicos (*Real decreto 223/2004 de 6 de Febrero*)
- El riesgo y las molestias ocasionadas al voluntario dependen de:
 - El alimento, dieta o producto que se proporciona: alimentos tradicionales, alimentos funcionales, o nuevos alimentos o ingredientes no probados anteriormente en humanos
 - El diseño experimental
- Información solicitada a voluntarios / investigadores
- Garantías de calidad de alimento/s, procedimientos, equipo investigador, laboratorio, etc.

Seguro de responsabilidad civil

- Aseguramiento del riesgo:
 - Ensayos observacionales (con procedimiento invasivo)
 - Ensayos de intervención
- Responsabilidad del analista/investigador principal/centro promotor
- Posibilidad de centralización en la institución los seguros

¿Se están asegurando como ensayos clínicos ?

- Las pólizas clásicas de Responsabilidad Civil Productos no aseguran los daños corporales y/o materiales y sus consecuencias reclamados, en virtud de que los productos, trabajos terminados o servicios prestados no hayan sido probados o experimentados suficientemente o estén en fase de ensayo, test, prueba y/o experimentación.
- Por lo tanto, si se quieren asegurar los daños ocasionados a los sujetos como consecuencia de los estudios nutricionales o bien el asegurador de la Responsabilidad Civil de Productos levanta la exclusión anterior, que no es probable, o se aseguran mediante una póliza de seguro específica para el estudio.
- Los estudios se asimilan a los de los ensayos clínicos, por lo que habría que asegurarlos con un límite anual de EUR 2.500.000.- y un sublímite por sujeto de EUR 250.000

Peculiaridades de la investigación en alimentación

- Protección de datos de los voluntarios
 - En el centro de investigación
 - Equipo investigador
 - Administración del centro
 - En un centro colaborador declarado en el proyecto
- Custodia de las muestras biológicas
 - Tiempo de conservación
 - Responsable/propietario de la muestra

Agradecimientos

- Ministerio de Ciencia e Innovación
- Proyectos AGL 2002, PROFIT, AGL 2006, AGL 2009
- Unión Europea Proyecto MERG
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas
- Universidad Complutense de Madrid
- Fundación Médica Mutua Madrileña (FMM)
- Fundación MAPFRE
- La Piara
- Vichy Catalán
- Central Lechera Asturiana

Grupo de investigación CSIC: Minerales en Metabolismo y Nutrición Humana

Grupo de investigación UCM: Genética Forense y Genética de Poblaciones

Contacto

mpvaquero@ictan.csic.es