

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

1.1. Sujetos de estudio.

El *Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya* lleva a término periódicamente la *Enquesta de Salut de Catalunya* (ESCA). Entre octubre del 2001 y mayo del 2002, se realizó la ESCA 2002 sobre una muestra aleatoria de la población catalana con representatividad de cada una de las 8 regiones sanitarias de Cataluña. A partir de la muestra de 8400 personas adultas no institucionalizadas analizadas en el ESCA 2002, en el mismo año, se llevó a término el *Examen de Salut Catalunya 2002*, realizado sobre aquellos individuos que mostraron su disponibilidad y voluntad de participar y que constituyeron la base muestral (n=2100) sobre la que se realizó el citado estudio. Para obtener esta submuestra del ESCA 2002, se utilizó el criterio del tamaño poblacional de los municipios como estrato de cada una de las 8 regiones sanitarias y el criterio de que en cada región sanitaria hubieran cuotas en función de las comarcas incluidas en cada región (tabla 9).

Tabla 9. Diseño muestral de la *Enquesta de Salut de Catalunya 2002* (ESCA 2002) y el *Examen de Salut Catalunya 2002*.

Región sanitaria	ESCA 2002		Examen Salut Catalunya 2002	
	n	Municipios	n	Municipios
Lleida	900	17	225	9
Tarragona	950	15	238	8
Tortosa	800	14	200	8
Girona	1000	20	250	10
Costa de Ponent	1100	20	275	10
Barcelonés y Maresme	1050	13	262	8
Centre	1200	22	300	12
Barcelona Ciutat	1400	1	350	1
TOTAL	8400	122	2100	65

En la presente tesis doctoral se han estudiado un total de 487 individuos de ambos sexos. Estos individuos fueron aquellos de los que, en el citado *Examen de Salut Catalunya 2002*, se obtuvo información acerca de su ingesta alimentaria a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Fueron retirados del estudio los individuos cuyo registro energético fue inferior a su tasa metabólica en reposo, calculada a partir de las ecuaciones de predicción de Harris-Benedict (Harris, 1919). Por tanto, se analizaron los datos de un total de 422 individuos.

1.2. Diseño del estudio.

Estudio observacional de corte transversal realizado sobre una muestra de la población catalana.

1.3. Metodología.

1.3.1. *Enquesta de Salut Catalunya 2002 (ESCA 2002)*. La *Direcció General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya*, en colaboración con las 8 regiones sanitarias catalanas, elaboró un listado de individuos a encuestar y el protocolo de trabajo a seguir, realizó la formación necesaria de los encuestadores y proporcionó el material necesario para realizar la encuesta. Las regiones sanitarias aportaron el soporte administrativo y logístico, realizaron la supervisión y el control del trabajo de campo, y facilitaron los espacios necesarios para realizar la encuesta de salud. La ESCA 2002 se realizó mediante una entrevista personal a una muestra aleatoria de la población con representatividad para cada una de las 8 regiones sanitarias de Cataluña. Se interrogó sobre la percepción del estado de salud y calidad de vida, utilización de servicios sanitarios y el grado de satisfacción de los mismos. Las variables utilizadas en relación con el estado de salud fueron la autovaloración del estado de salud y la declaración de padecer discapacidades y enfermedades crónicas (Brugulat, 2003).

1.3.2. *Examen de Salut Catalunya 2002*. A partir de la muestra de 8400 personas analizadas en el ESCA 2002, en el mismo año 2002, se llevó a término el *Examen de Salut Catalunya 2002*, coordinado desde la *Direcció General de Salut Pública del*

Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya y en colaboración con las 8 regiones sanitarias de Cataluña. Los individuos que habían participado en el ESCA 2002 fueron interrogados sobre su disponibilidad y voluntad de participar en el *Examen de Salut Catalunya 2002*. Los que respondieron afirmativamente constituyeron la base muestral (n=2100) sobre la que se realizó el citado estudio. Las personas participantes recibieron en su domicilio una carta en que se especificaba los detalles del *Examen de Salut Catalunya 2002* y se les concretó telefónicamente, el lugar, día y hora de realización. El procedimiento de recogida de datos consistió en una entrevista personal mediante cuestionario, un examen físico de salud y la obtención de muestras biológicas de sangre y orina.

En primer lugar, el encuestador informó del procedimiento a seguir, de forma verbal y escrita a los participantes, los cuales firmaron la hoja de consentimiento informado. El examen de salud permitió obtener información sobre datos de carácter personal: datos identificativos (DNI, nombre y apellidos), datos de localización (dirección y teléfono), datos relativos a características sociodemográficas, físicas y antropométricas, estilos de vida (hábito tabáquico, actividad física, hábitos alimenticios), datos relativos a la salud (enfermedades infecciosas y factores de riesgo asociados) y muestras biológicas de sangre y orina.

El examen de salud comenzaba con el registro de los datos antropométricos. El peso se registró, con el paciente descalzo y con ropa ligera mediante una balanza con una precisión de ± 100 gramos. El resultado del peso corporal se redondeó al medio kilo más próximo. La talla se registró, con el paciente descalzo, mediante un tallímetro con una precisión de ± 1 mm. Se midió el perímetro de la cintura en el punto medio entre el margen de la costilla inferior y la cresta ilíaca. El perímetro de la cadera se determinó como la circunferencia máxima a la altura del trocánter. Ambos perímetros se midieron con una cinta métrica inextensible. A continuación se procedía a realizar la primera medida de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, mediante un esfigmomanómetro de mercurio.

Posteriormente se procedió a la realización del cuestionario de salud. También se recogió información de dosificación y tipo de medicación que recibía el individuo, así como información sobre el hábito tabáquico. Al acabar, se realizaba la segunda medición de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Los resultados definitivos de tensión arterial y frecuencia cardíaca se obtuvieron calculando la media aritmética de las dos mediciones.

Respecto a la recogida de las muestras biológicas se procedió a realizar una punción cutánea para obtener sangre capilar, que fue procesada inmediatamente. A continuación se procedía a la extracción de sangre venosa, mediante flebotomía convencional, y recogida de orina reciente por micción espontánea. Todas las muestras se recogieron entre las 9 y las 11 horas, previo ayuno mínimo de 12 horas. Los tubos se etiquetaron con el mismo número que el encuestado tenía en el ESCA 2002 y se entregaron al laboratorio de la región sanitaria correspondiente, donde se centrifugaron y se separaron las alícuotas, que fueron debidamente etiquetadas y congeladas. Posteriormente, las alícuotas congeladas se transportaron a un laboratorio central para proceder a su análisis. Se determinaron parámetros bioquímicos (glucemia, colesterol total, HDLc, LDLc, triglicéridos, insulina y PCR) en la muestra de sangre venosa. Las determinaciones se realizaron mediante tests enzimáticos colorimétricos o turbidimétricos habituales, utilizando metodología espectrofotométrica convencional. En el caso de la insulina se utilizó el ensayo inmunoensayo (EIA).

A finales del mes de agosto de 2002, desde el *Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya* se envió, por vía postal, a todas las personas que habían participado en el *Examen de Salut de Catalunya 2002*, un sobre con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos juntamente con las instrucciones detalladas y ejemplos para facilitar su correcta cumplimentación, y una carta del Director General de Salud Pública en la que se agradecía la participación de la persona en el *Examen de Salut de Catalunya 2002* y se le solicitaba una nueva colaboración para complementar los datos obtenidos en la misma, asegurando la confidencialidad y el tratamiento impersonal de todos los datos enviados. También se facilitaron teléfonos de contacto para solucionar posibles dudas.

Toda la información y los cuestionarios se enviaron conjuntamente en versión catalana y castellana, con un sobre de respuesta.

Al cabo de 4 semanas, dos dietistas procedieron a contactar telefónicamente con las personas que no habían retornado el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, con el objeto de averiguar si lo habían recibido, si tenían alguna duda o si preferían cumplimentarlo telefónicamente. Así mismo, las dietistas revisaron los cuestionarios recibidos y aclararon dudas o completaron telefónicamente algún apartado que no se hubiera contestado.

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, constaba de 92 ítems alimentarios, que con frecuencia no representaban un único alimento, sino a un grupo de alimentos de características similares (por ejemplo el ítem legumbres incluyó a las lentejas, judías, garbanzos, etc.). Para cada ítem alimentario se especificó la ración estándar habitual (por ejemplo, la ración para el pan blanco fue de 2-3 rebanadas, es decir, de 40 a 60 gramos). Este cuestionario hacía referencia al consumo de alimentos durante el último año e incluía 3 apartados para las respuestas. El primero era para indicar si la ración habitual del entrevistado era superior (>25%), igual o inferior (<25%) a la especificada como ración estándar o habitual para cada ítem alimentario. El siguiente apartado era para responder cual había sido la frecuencia de consumo habitual durante el último año de cada ítem alimentario. Este apartado incluyó las siguientes opciones de respuesta: nunca, más de 3 veces al día, 2-3 veces al día, 1 al día, 5-6 por semana, 3-4 por semana, 2 por semana, 1 por semana, 2-3 veces al mes y 1 vez al mes. El tercer y último apartado era para especificar la temporalidad en el consumo del alimento, es decir si el alimento se consumía únicamente durante la temporada o durante todo el año en la frecuencia indicada.

1.4. Análisis estadístico.

Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos se informatizaron en una base de datos *Access*[®] y se archivaron en formato *SPSS*[®]. A partir de las 3 variables iniciales

de cada alimento o grupo de alimentos: ración habitual igual a la ración estándar, inferior a la ración estándar (<25%) o superior a la ración estándar (>25%), frecuencia de consumo durante el último año y temporalidad, se procedió a calcular el consumo cuantitativo (gramos/día) correspondiente a cada alimento o grupo de alimentos. Estas nuevas variables se utilizaron para realizar la transformación a energía y nutrientes ingeridos. Esta transformación se realizó mediante la base de datos de composición de alimentos del *Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició y Dietética* (Cesnid, 2002), la misma que se utilizó en la *Enquesta Nutricional de Catalunya* (ENCAT 2002) sobre hábitos alimentarios de la población catalana. La ponderación de la composición de cada uno de los integrantes del grupo de alimentos o ítem alimentario se hizo a partir de los datos de consumo de alimentos de la población catalana de edad igual o mayor a 18 años, obtenida en el ENCAT 2002 a partir de dos recordatorios dietéticos de 24 horas. De esta manera, por ejemplo, la composición del ítem "legumbres" no corresponde a la composición de uno de los alimentos integrante del ítem concreto (lentejas, por ejemplo), ni a la media de la composición de todos los alimentos incluidos en el ítem, sino que es una composición calculada a partir del porcentaje que le corresponde a cada alimento de acuerdo con los datos de consumo de la población catalana obtenidos en el ENCAT 2002.

En la presente tesis doctoral, excluimos del posterior análisis estadístico, a aquellos individuos (n=65) cuyos registros de ingesta energética resultaron ser inferiores al cálculo de su tasa metabólica basal, obtenido a partir de las ecuaciones predictivas de Harris-Benedict (Harris, 1919), en función del sexo, la talla, el peso corporal y la edad del individuo.

A partir de los datos cuantitativos (gramos/día) obtenidos de cada ítem (alimento o grupo de alimentos) y su posterior transformación en energía y cantidad de nutrientes ingeridos diariamente, procedimos a realizar un estudio estadístico descriptivo de las características de la muestra analizada (sexo, edad, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y niveles plasmáticos de variables bioquímicas) y de la ingesta diaria energética, de los

principales nutrientes y de la fibra dietética, tanto en cantidades diarias como en forma de porcentaje calórico y densidad energética.

Finalmente, y con el objetivo de detectar relaciones entre la ingesta de fibra dietética y las otras variables analizadas, aplicamos un modelo lineal general. Los resultados se ajustaron por edad, sexo, IMC y hábito tabáquico. El nivel de significación estadística se estableció en $P < 0,05$ y todos los análisis se realizaron mediante el paquete informático SPSS/PC.

2. ESTUDIO EXPERIMENTAL A CORTO PLAZO

2.1. Sujetos de estudio.

Se estudiaron un total de 10 individuos sanos de ambos sexos con un rango de edad entre 20 y 60 años de edad. El proceso de reclutamiento y seguimiento clínico se llevó a cabo en el Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

El proyecto de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Sant Joan de Reus y por la Agencia Española del Medicamento. Todos los sujetos dieron su consentimiento voluntario a participar en el estudio, tras ser plenamente informados de forma oral y escrita, del procedimiento a seguir.

La población estudiada fue reclutada de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

2.1.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad entre 20 y 60 años.
- Índice de Masa Corporal entre 20 y 40 kg/m².
- Aceptación voluntaria de los términos del estudio por parte del paciente.

2.1.2. Criterios de exclusión. Fueron excluidos del estudio los pacientes que cumplieran con alguna de las siguientes características, en el momento de iniciar el estudio:

- Diagnóstico de diabetes *mellitus*.
- Toma de insulina exógena u otros fármacos antidiabéticos en el momento de la inclusión.
- Toma de medicación antiobesidad durante las 8 semanas previas al estudio.
- Embarazo o lactancia.
- Alteraciones psiquiátricas que dificultaran la realización o seguimiento del estudio.
- Drogadicción.
- Infección aguda o crónica concomitante.

- Otras alteraciones endocrinas conocidas (excepto hipotiroidismo primario con niveles de hormonas tiroideas periféricas dentro de los límites de normalidad).
- Neoplasias activas o en tratamiento.
- Colelitiasis sintomática o enfermedad pancreática.
- Cirugía gastrointestinal antiobesidad previa.
- Historia de anorexia o bulimia nerviosa.
- Pérdida de más de 4 kg de peso durante los 3 meses anteriores al estudio.
- Diverticulitis o síndrome de malabsorción por otras patologías.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Toma de suplementos de fibra durante el último mes pre-randomización.
- Toma de agentes antimicrobianos en las tres semanas previas a la realización del estudio.

2.2. Diseño del estudio.

Estudio de diseño cruzado, comparando los dos tipos de tratamiento sobre los mismos individuos. De forma aleatoria, los individuos fueron randomizados en dos grupos: Grupo A, sometido en primer lugar a la administración de glucomanano aislado (1 gramo) y posteriormente a la asociación de glucomanano (1 gramo) y plantago ovata (6 gramos) y, Grupo B, que recibió en primer lugar la asociación de glucomanano (1 gramo) y plantago ovata (6 gramos) y posteriormente glucomanano sólo (1 gramo). El tiempo transcurrido entre la administración de los dos tratamientos en cada grupo, fue de entre 7 y 15 días.

2.3. Metodología.

El día de la prueba, entre las 8 y las 9 horas de la mañana, después de 12 horas de ayuno, los voluntarios fueron sometidos a una carga oral de glucosa (75 gramos) inmediatamente tras la toma del Tratamiento A (glucomanano) o del Tratamiento B (glucomanano asociado a plantago ovata) según la randomización (tabla 10).

2.3.1. Tratamiento con fibra dietética. Los voluntarios recibieron, antes de la realización de la sobrecarga de glucosa, 1 gramo de glucomanano asociado o no a 6

gramos de plantago ovata, en forma de preparados pulverizados envasados en sobres individuales y disueltos en 200 ml de agua.

Tabla 10. Composición cuantitativa del preparado de fibra dietética.

Tratamiento	Composición por sobre	Cantidad (g)
Tratamiento A	Glucomanano	1,0
Tratamiento B	Cutículas de semillas de plantago ovata (Ispaghula husks)	6,0
	Glucomanano	1,0

2.3.2. Test de tolerancia oral a la glucosa. Los individuos fueron instruidos para que durante las 48 horas previas a la prueba, realizaran una dieta normocalórica conteniendo un mínimo de 100 g de hidratos de carbono al día. La carga de glucosa se realizó por vía oral mediante la administración de 75 gramos de glucosa diluida en 200 mL de agua, tras la toma del Tratamiento A o B. Se realizó una extracción de sangre venosa en el minuto 0 (previa toma de la fibra) y posteriormente cada 30 minutos tras la toma de la glucosa y la fibra hasta llegar a los 180 minutos. Los voluntarios permanecieron sentados o acostados durante la realización de la prueba y no se les permitió fumar o realizar ningún deporte o actividad física intensa desde la noche anterior.

2.3.3. Determinaciones analíticas de la glicemia. La glicemia se determinó mediante un test enzimático-colorimétrico, utilizando metodología espectrofotométrica convencional.

2.4. Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos del área bajo la curva, los niveles de glicemia máximos, así como niveles de glicemia a los 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 post-carga oral de glucosa, fueron comparados mediante la Prueba T de datos relacionados. Como parte de dicho análisis se analizaron los efectos periodo e interacción para cada uno de las variables analizadas. Se consideraron diferencias significativas valores de $P < 0,05$.

3. ESTUDIO EXPERIMENTAL A LARGO PLAZO

3.1. Sujetos de estudio.

Se estudiaron un total de 49 pacientes diabéticos tipo 2, con obesidad o sobrepeso. El proceso de reclutamiento y seguimiento clínico se llevó a cabo entre enero de 2003 y junio de 2004, en 6 centros hospitalarios españoles: Hospital Universitario Sant Joan de Reus (n=25), Hospital Clínico San Carlos de Madrid (n=5), Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (n=3), Hospital General Yagüe de Burgos (n=9), Hospital Clínic de Barcelona (n=3) y el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (n=4). Todos los centros participantes emplearon los mismos criterios de estudio e idéntica metodología.

El proyecto de estudio fue aprobado por los diferentes Comités de Ética de los respectivos hospitales participantes y por la Agencia Española del Medicamento. Todos los sujetos dieron su consentimiento voluntario a participar en el estudio, tras ser plenamente informados de forma oral y escrita, del objeto del estudio y procedimiento a seguir.

3.1.1. Criterios de inclusión. La población estudiada fue reclutada de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad entre 18 y 65 años.
- Padecer sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal entre 28 y 40 kg/m²).
- Padecer diabetes *mellitus* tipo 2 que requiriera o no tratamiento farmacológico con metformina, y mantener estables los niveles plasmáticos de glucosa, durante el mes previo a la inclusión. Se definió como glicemia estable aquella situación con ausencia de hipoglicemias clínicas ni de hiperglicemias mantenidas superiores a 220 mg/dL (12,2 mmol/L).
- Presentar niveles de Hemoglobina Glicosilada A1c entre 6,0% y 10,0% en el momento de la inclusión.
- Aceptación de los términos del estudio por parte del paciente.

3.1.2. Criterios de exclusión. Fueron excluidos del estudio los pacientes que cumplían con alguna de las siguientes características, en el momento de iniciar el estudio:

- Toma de insulina exógena u otros antidiabéticos diferentes de los permitidos en los criterios de inclusión.
- Toma de la combinación de más de un hipoglicemiante oral al inicio del estudio.
- Toma de medicaciones antiobesidad durante las 8 semanas previas al estudio.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no emplearan un método anticonceptivo efectivo durante el curso del estudio.
- Lactancia.
- Alteraciones psiquiátricas que dificultaran la realización o seguimiento del estudio.
- Drogadicción.
- Infección aguda o crónica concomitante.
- Otras alteraciones endocrinas conocidas (excepto hipotiroidismo primario con niveles de hormonas tiroideas periféricas dentro de los límites de normalidad).
- Neoplasias activas o en tratamiento.
- Colelitiasis sintomática.
- Enfermedad pancreática activa.
- Niveles ALAT y/o ASAT en sangre > 2.5 veces al límite superior de normalidad.
- Creatininemia > 150 $\mu\text{m/L}$.
- Colesterol LDL en sangre > 1.9 g/L (4.91 mmol/L).
- Trigliceridemia > 700 mg/dl (7.9 mmol/L).
- Cirugía bariátrica previa.
- Historia de anorexia o bulimia nerviosa.
- Pérdida de más de 4 kg de peso durante los 3 meses anteriores al estudio.
- Diverticulitis o síndrome de malabsorción por otras patologías.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Toma de suplementos de fibra durante el mes previo a la inclusión en el estudio.

3.2. Diseño del estudio.

Ensayo clínico randomizado, paralelo, a doble ciego y controlado, comparando el efecto de la administración de fibra dietética (plantago ovata y glucomanano) con la administración de una sustancia control, mientras se encontraban sometidos los dos grupos de pacientes al cumplimiento de una dieta moderadamente hipocalórica (figura 18).

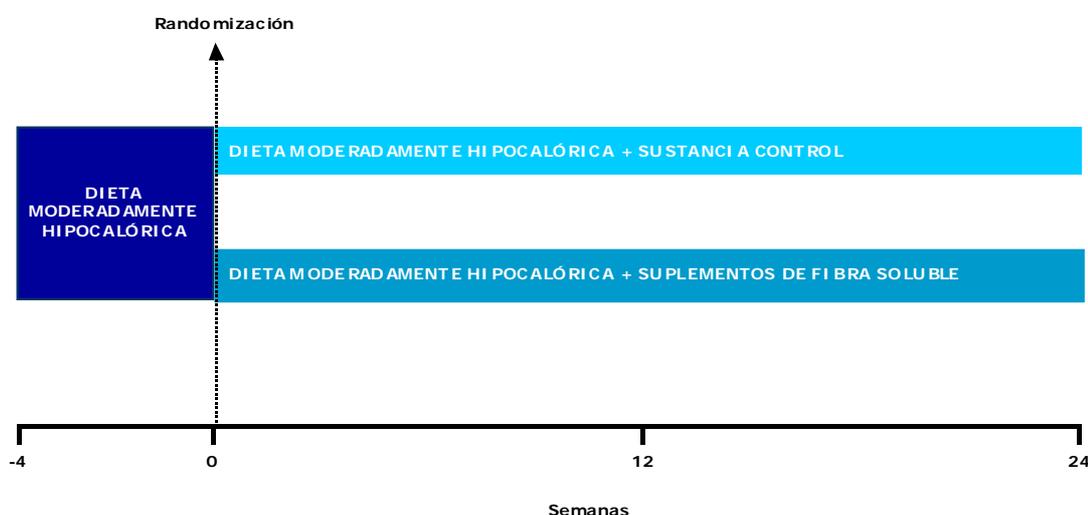


Figura 18. Diseño del estudio.

3.2.1. Período de pre-randomización (4 semanas). Todos los individuos reclutados recibieron, durante todo este tiempo, una dieta moderadamente hipocalórica acompañada o no de metformina, según criterio del facultativo responsable. Durante las dos semanas previas a la randomización, los pacientes recibieron dosis estables de este fármaco en caso de requerirlo. Los pacientes que recibían terapia farmacológica con sulfonilureas antes de iniciar el estudio, y que no habían demostrado con anterioridad intolerancia a la metformina, pudieron entrar en el estudio siempre y cuando se retirara la sulfonilurea y se substituyera por metformina en la primera visita del estudio.

Al final de este periodo, se incluyeron en el estudio a aquellos sujetos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Finalización del periodo adaptativo a la dieta (periodo de pre-randomización), con alto grado de adherencia y motivación (según cuestionario estandarizado).
- Niveles de glicemia capilar en ayunas entre 5,6 y 12,2 mmol/L, al final de las cuatro semanas de pre-randomización.
- Ausencia de anemia en el momento de la randomización (según criterio definido por la OMS).

Los sujetos que cumplieron con estos criterios fueron clasificados, en función del control glicémico y la pérdida de peso al final de las 4 semanas del periodo de pre-randomización, en 4 grupos de randomización definidos del siguiente modo:

- Grupo 1: pérdida de ≤ 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 100 y 160 mg/dL (5.6 y 8.9 mmol/l).
- Grupo 2: pérdida de más de 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 100 y 160 mg/dL (5.6 y 8.9 mmol/l).
- Grupo 3: pérdida de ≤ 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 161 y 220 mg/dL (9.0 y 12.2 mmol/l).
- Grupo 4: pérdida de más de 2 kg de peso durante el periodo pre-randomización y glicemia capilar entre 161 y 220 mg/dL (9.0 y 12.2 mmol/l).

3.2.2. Periodo de intervención (24 semanas). Durante este periodo, un grupo de pacientes siguió un tratamiento compuesto por dieta moderadamente hipocalórica junto a una sustancia control (grupo Control) y el otro grupo siguió otro tratamiento compuesto por dieta moderadamente hipocalórica asociada a la toma de un suplemento de fibra dietética formado por plantago ovata y glucomanano (grupo Fibra). Durante este periodo los pacientes siguieron visitas de control clínico en las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24.

3.3. Metodología.

En la tabla 11 se esquematiza la cronología de la metodología seguida a lo largo del estudio.

Tabla 11. Cronología de la metodología.

VISITA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SEMANA	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24
Consentimiento informado	X											
Exploración física y tensión arterial	X		X						X			X
Prescripción de la dieta	X		X						X			
Registro de medicación hipoglicemiante	X		X		X		X		X	X		X
Medida del peso corporal	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Entrega del registro dietético de 3 días	X	X		X				X			X	
Recogida del registro dietético de 3 días		X	X		X				X			X
Estimación de la saciedad			X						X			X
Estimación del ejercicio	X		X						X			X
Bioquímica de rutina	X		X						X			X
Perfil lipídico en suero			X						X			X
Ferritina en suero	X		X						X			X
Hemoglobina glicosilada	X		X						X			X
Glicemia	X		X						X			X
Glicemia e Insulina pre/postprandiales			X						X			X
Cuestionario de motivación			X									
Recogida de acontecimientos adversos					X		X		X	X	X	X
Registro de la medicación concomitante	X		X		X		X		X	X		X
Registro de adherencia a suplementos					X		X		X	X	X	X
Resultados del registro dietético		X	X		X				X			X
Registro de adherencia a la dieta		X	X		X				X			X

3.3.1. Dieta moderadamente hipocalórica. A todos los pacientes se les prescribió desde la semana -4, una dieta moderadamente hipocalórica con las siguientes características nutricionales:

- Menos del 30-35% de la energía aportada en forma de grasas.
- Menos del 25% de la energía aportada en forma de proteínas.
- Más del 45-50% de la energía aportada en forma de hidratos de carbono.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos saturados.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos poliinsaturados.
- Fuente principal de grasa visible aportada en forma de aceite de oliva.

El aporte calórico recomendado se determinó en la semana -4 según las recomendaciones de la *AACE/ACE Position Statement on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Obesity* (AACE/ACE, 1998): en primer lugar se estimó el gasto energético basal mediante las ecuaciones de Harris Benedict (Harris, 1919) y se multiplicó por el factor 1.3. A esta cantidad se le restaron 600 kcal/día, para así obtener la cantidad de energía que se pautó al paciente.

$$AC = (BEE \times 1.3) - 600$$

AC=Aporte calórico (kcal/día);

BEE=Gasto energético basal, según las fórmulas predictivas de Harris-Benedict.

Este aporte calórico fue recalculado a las 12 semanas después de la randomización con la finalidad de compensar la disminución del gasto energético que se hubiera producido por una posible pérdida de peso. Ningún participante recibió una dieta inferior a 1000 kcal/día durante el estudio.

El aporte de sodio también se limitó en las recomendaciones hechas a aquellos pacientes que presentaron hipertensión arterial asociada.

3.3.2. Tratamiento con fibra o sustancia control. Los pacientes recibieron diariamente durante el periodo de tratamiento, según el grupo de aleatorización asignado, bien tres sobres de fibra (en forma de polvo efervescente administrado con 150 cc de agua) 10 minutos antes de cada una de las tres comidas principales (desayuno, comida y cena), o bien tres sobres de sustancia control en forma de polvo efervescente con la misma pauta posológica que el grupo anterior. Por tanto, los pacientes que recibieron el suplemento de fibra, aumentaron su ingesta de fibra dietética en 10,5 gramos/día.

La tabla 12 muestra la composición cuantitativa del preparado de fibra dietética, envasado en forma de sobres individuales.

Tabla 12. Composición cuantitativa del preparado de fibra dietética.

Composición por sobre	Cantidad (g)
Cutículas de semillas de plantago ovata (Ispaghula husks)	3,0
Glucomanano	0,5
Excipientes	c.s.p.

La composición de la sustancia control, del mismo aspecto visual que el suplemento de fibra y envasado en forma de sobres individuales idénticos a los anteriores, correspondió únicamente a los excipientes del preparado anterior.

3.3.3. Duración del tratamiento. El tratamiento con fibra o sustancia control tuvo una duración de 24 semanas, iniciándose a partir del momento de la randomización.

3.3.4. Evaluación del peso y del perímetro de la cintura y de la cadera. El peso fue determinado cada 15 días durante la pre-randomización y durante los primeros 3 meses de intervención y, posteriormente, hasta el final del estudio, cada 30 días. El peso se registró con el paciente en ropa interior mediante una balanza con una precisión de ± 100 gramos. La talla se determinó, sin zapatos, mediante un tallímetro con una precisión de \pm

1 mm. Posteriormente se determinó el Índice de Masa Corporal (peso/talla² en kg/m²). Al mismo tiempo también se midieron el perímetro de la cintura y de la cadera en las semanas 0, 12 y 24 del estudio. Se determinó el perímetro de la cintura en el punto medio entre el margen de la costilla inferior y la cresta ilíaca. El perímetro de la cadera se determinó como la circunferencia máxima a la altura del trocánter. Ambos perímetros se midieron con una cinta métrica inextensible.

3.3.5. Determinación de la sensación de saciedad. En las semanas 0, 12 y 24 se solicitó al paciente que expresara el nivel de saciedad que presentaba después de la comida y de la cena, mediante una escala analógica de 0 a 10. El dígito 0 representaba "no deseo comer" y el dígito 10 representaba "necesito comer inmediatamente".

3.3.6. Evaluación de la adherencia a la dieta. A todos los pacientes se les cuantificó la ingesta de alimentos durante el estudio, mediante registros dietéticos de tres días obtenidos en las visitas correspondientes a las semanas: -2, 0, 4, 12 y 24. A partir de estos registros, y mediante el uso de las tablas de composición de alimentos REGAL (Feinberg, 1991), se determinó si el paciente seguía las siguientes recomendaciones:

- Ingesta calórica proveniente de las grasas inferior al 35% del total energético.
- Ingesta calórica proveniente de las proteínas inferior al 25% del total energético.
- Ingesta calórica proveniente de los hidratos de carbono superior al 45% del total energético.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos saturados.
- Menos del 10% de la energía aportada en forma de ácidos grasos poliinsaturados.
- Fuente principal de grasas visibles aportada en forma de aceite de oliva.
- Ingesta energética total inferior a 600 kilocalorías por encima de las recomendadas.

Por el cumplimiento de cada una de estas recomendaciones el paciente recibió un *score* de un punto, excepto en el caso del cumplimiento de la ingesta energética total que recibió un *score* de dos puntos. Es decir, el paciente totalmente adscrito a la dieta obtuvo

un *score* total de 8 puntos, y el no adherido en absoluto un *score* total de 0 puntos. Un *score* <4 puntos fue considerado condición suficiente para interrumpir el estudio.

3.3.7. Evaluación de la adherencia al tratamiento con fibra o sustancia control.

Se realizó el control del cumplimiento terapéutico, contabilizando el número de sobres de suplementos de fibra o control devueltos por el paciente en cada una de las visitas. Se consideró que la adherencia al tratamiento era aceptable, si el consumo de los suplementos de fibra o sustancia control era superior al 70% de las dosis administradas, junto a la no existencia de abandono del tratamiento durante un periodo superior a 5 días consecutivos.

3.3.8. Estimación de la actividad física. Se estimó la actividad física laboral y de ocio, de forma estandarizada mediante un cuestionario, en las visitas correspondientes a las semanas -4, 0, 12 y 24.

La actividad física en el trabajo se estandarizó en 5 categorías:

- Principalmente sedentario.
- Ejercicio leve: predominio de caminar en llano y sin cargar objetos pesados.
- Ejercicio moderado: predominio de caminar cuesta arriba o de subir escaleras o de cargar objetos pesados.
- Ejercicio intenso: trabajo manual pesado.
- Paciente no trabajador.

La actividad física en el tiempo libre se estandarizó en 4 categorías:

- Principalmente sedentario (leer, televisión,...).
- Ejercicio leve (paseo, pesca, yoga,...).
- Ejercicio moderado (caminar, bicicleta,...), al menos 4 horas a la semana.
- Ejercicio intenso (correr, fútbol, natación,...), al menos 4 horas a la semana.

También se registró la duración media (en horas y minutos) de la actividad física diaria, junto al número de veces que se realizaba el ejercicio a la semana.

3.3.9. Medición de la tensión arterial. Se realizó en las semanas -4, 0, 12 y 24, durante la exploración física, mediante dos mediciones diferidas en el tiempo por al menos 5 minutos, estando el paciente en reposo y sentado con el brazo a la altura del corazón. Se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio y manguitos adaptados al paciente, según el perímetro braquial. Se contabilizó para el estudio la media aritmética de las dos determinaciones realizadas el mismo día.

3.3.10. Toma de medicaciones concomitantes.

3.3.10.1. Suplementos de hierro. En las semanas -4, 0, 12 y 24 se determinaron los niveles plasmáticos de Ferritina. Los pacientes que presentaron anemia durante el periodo pre-randomización fueron tratados, con suplementes de hierro, antes de la randomización. Los pacientes fueron obligatoriamente retirados del estudio si presentaban, en el momento de la randomización, criterios bioquímicos de anemia (según los criterios de la OMS). Los pacientes que presentaron, a las 12 semanas de estudio, unos niveles de hemoglobina por debajo de los niveles considerados de normalidad, fueron suplementados con hierro hasta el final del estudio siguiendo criterios clínicos.

3.3.10.2. Metformina. Los criterios para cambiar la dosis de metformina durante el estudio se estandarizaron en función de los síntomas clínicos y/o de los niveles de glicemia durante el estudio. Los objetivos terapéuticos utilizados para estandarizar los cambios de dosis o fármaco hipoglicemiante, fueron: la HbA_{1c} igual o inferior a 6,5% y/o la glicemia capilar en ayunas inferior a 110 mg/dL.

El orden de introducción de medicaciones y dosis para alcanzar estos objetivos fueron los siguientes:

- Sin fármaco
- 1 comprimido de Metformina (850 mg /día).

- 2 comprimidos de Metformina (1700 mg /día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg /día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (1 mg/día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (2 mg/día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (4 mg/día).
- 3 comprimidos de Metformina (2550 mg/día) + Glimepirida (8 mg/día).

El orden de reducción de medicaciones fue el inverso al citado anteriormente. La introducción, suspensión, aumento o disminución de la medicación se realizó en función de los resultados de las determinaciones de la hemoglobina glicosilada y/o las glicemias capilares y/o la presentación de hipoglicemias clínicas, siguiendo los criterios de la *European Diabetes Policy Group (European Diabetes Policy Group, 1999)*.

3.3.10.3. Otros fármacos concomitantes permitidos.

- Ácido acetil salicílico.
- Bloqueantes alfa-adrenérgicos.
- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA-2).
- Glimepirida o metformina a partir de la randomización.
- Hierro oral o parenteral.

3.3.10.4. Fármacos concomitantes prohibidos.

- Resinas.
- Fibratos.
- Estatinas.
- Corticoides.
- Ácido nicotínico y derivados.
- Anticoagulantes.
- Digoxina.
- Orlistat.
- Sibutramina.

Se efectuó el registro de la medicación concomitante en las siguientes semanas: -4, 0, 4, 8, 12, 16 y 24.

3.3.11. Criterios de interrupción. Los criterios seguidos para decidir la interrupción del estudio fueron los siguientes:

- Presencia de reacciones adversas graves que implicaran el abandono de la administración del producto.
- Aparición de una enfermedad grave durante el estudio.
- Consumo de alguno de los fármacos prohibidos en el estudio.
- Falta de cumplimiento del tratamiento con fibra o sustancia control, es decir, consumo de una proporción inferior al 70% de las dosis administradas o ausencia de consumo durante un periodo superior a 5 días consecutivos.
- Falta de adherencia a la dieta, con un *score* < 4.

3.3.12. Determinaciones analíticas.

3.3.12.1. Bioquímica de rutina. Entre las 8 y las 9 de la mañana, de las semanas -4, 0, 12 y 24, se procedió a realizar las extracciones de sangre venosa mediante flebotomía convencional, con el objetivo de realizar, mediante metodología de citometría de flujo, turbidimétrica y espectrofotométrica convencional, las siguientes analíticas:

- Hemograma,
- Glucosa,
- Urea,
- Creatinina,
- Ácido úrico,
- Transaminasas (ASAT y ALAT),
- Albúmina,
- Proteínas totales,
- Fosfatasas alcalinas,
- Tiempo de protrombina,
- Ferritina sérica,
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Proteína C reactiva (PCR).

En el caso de aparición de cambios clínicamente relevantes en alguno de los parámetros analíticos descritos, se registraron en el apartado de acontecimientos adversos del cuaderno de recogida de datos (CRD).

En la semana -4 se determinaron, en todos los pacientes, los niveles plasmáticos de hormona Tireotropina (TSH), utilizando metodología de enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA), para descartar hiperfunción o hipofunción tiroidea.

3.3.12.2. Perfil lipídico. El perfil lipídico se determinó en todos los pacientes, en la semana 0, 12 y 24 post-randomización. La determinación se realizó, en suero, mediante tests enzimático-colorimétricos y usando metodología espectrofotométrica convencional. Se determinaron los valores séricos de colesterol total, las fracciones de colesterol unidas a lipoproteínas (VLDLc, LDLc y HDLc) y también la concentración de triglicéridos.

3.3.12.3. Hemoglobina glicosilada HbA_{1c}. La hemoglobina glicosilada en sangre total, fue determinada en todos los pacientes en las semanas -4, 0, 12 y 24 post-randomización. El método utilizado fue la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

3.3.12.4. Insulina y Glucosa. En las semanas 0, 12 y 24 post-randomización se determinaron los niveles de glucosa e insulina plasmáticas, en ayunas y después de 2 horas post-realización de una comida test. La comida test consistió en una preparación líquida (Dietgrif energetic®, 1.5 kcal/mL). La cantidad de energía administrada (EA) se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$EA = (REE \times 1.3) / 3$$

EA=Energía administrada (kcal);

REE=Gasto energético en reposo, según las fórmulas predictivas de Harris-Benedict.

Los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales no tomaron la dosis de la mañana hasta después de la realización del test.

A los pacientes se les administró la fibra o sustancia control junto con la comida test. Durante el transcurso de las dos horas de la prueba, los pacientes permanecieron sentados en un ambiente relajado y sin fumar.

La insulina fue determinada mediante enzimoimmunoensayo (*Human Insulin ELISA kit, LINCO Research*) sobre una muestra de plasma recogida en tubos de 2 mL de EDTA. La sensibilidad del kit es de $2\mu\text{U/ml}$ y la precisión de 5,96%. La glicemia se determinó mediante un test enzimático-colorimétrico, utilizando metodología espectrofotométrica convencional.

3.4. Análisis estadístico.

3.4.1. Poblaciones consideradas. Las poblaciones consideradas en el estudio estadístico fueron las siguientes:

- Población por intención de tratar (PIT): la constituyeron todos aquellos pacientes tratados, con la evidencia de haber recibido, al menos, una dosis de medicación del estudio, y con alguna valoración de la eficacia.
- Población por protocolo (PP): la constituyeron todos aquellos pacientes de la población de intención de tratar que cumplieron todos los criterios de inclusión y de exclusión, y que no presentaron ninguna violación mayor del protocolo.
- Población para seguridad (PS): la constituyeron todos aquellos pacientes tratados con la evidencia de haber recibido al menos una dosis de la medicación del estudio, y con algún dato de seguridad. El análisis de seguridad se realizó en ésta población.

3.4.2. Análisis estadístico. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el *SAS system* para *Windows 6.11*, un *software* estadístico del *SAS Instituto Inc., Cary, EE.UU.* También se utilizó el paquete informático *SPSS* para *windows*.

3.4.2.1. Comparación de las características basales. Los datos correspondientes al inicio del estudio se resumieron utilizando, para cada grupo de tratamiento, la media aritmética, la desviación estándar (DE), mínimo-máximo o la mediana y el rango, para

variables continuas según proceda, y utilizando la distribución de frecuencias para las variables categóricas.

Se evaluaron la comparabilidad entre los grupos al inicio del estudio, tanto en las variables demográficas como en las variables de eficacia y seguridad, utilizando el test de t de Student para las variables cuantitativas y el test de χ^2 (Chi-cuadrado) o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas.

Se realizó una descripción de las condiciones médicas, examen físico y medicación concomitante en el momento de la randomización sin ningún análisis estadístico comparativo.

3.4.2.2. Análisis de eficacia. La población por intención de tratar (PIT) constituyó el grupo en el que se analizó la eficacia del suplemento de fibra dietética *versus* la sustancia control, sobre las variables estudiadas.

Las mediciones obtenidas en cada una de las diferentes visitas se resumieron para cada grupo de tratamiento, con los mismos procedimientos que en el inicio del estudio, según fueran variables cuantitativas o cualitativas.

La variable principal de eficacia analizada fue la pérdida de peso corporal a las 24 semanas. Dicha variable se comparó entre ambos grupos de tratamiento a través de un análisis ANCOVA para referir dicha pérdida al peso inicial. Se consideraron como parámetros secundarios de eficacia, variables de tipo cuantitativo como los cambios en el control glicémico o en el patrón lipídico y otros de tipo ordinal como la sensación de saciedad y el cambio en la cantidad de medicación hipoglicemiante recibida.

Para las variables cuantitativas el tratamiento estadístico fue el mismo que para la variable principal, y en el caso de las ordinales se utilizaron los test no paramétricos apropiados para este tipo de datos (test de Mann-Whitney para la comparación entre los

dos tratamientos o el test de Wilcoxon de rangos con signo para la comparación entre visitas, dentro de un mismo grupo de tratamiento). Para comprobar la relación entre dos variables categóricas, se aplicó el test de χ^2 o el test de Fisher.

Para todos estos procedimientos estadísticos se aceptó como probabilidad máxima de error un valor $P < 0,05$.

Los resultados se analizaron en relación a los cambios ocurridos entre la semana 0 y la semana 24 entre el grupo Fibra y el grupo Control.

3.4.2.3. Análisis de seguridad. Se evaluó la seguridad en términos de acontecimientos adversos y proporción de abandonos. Se realizó un registro con los acontecimientos adversos presentados por cada paciente, incluyendo las anormalidades clínicamente significativas junto con toda la información relevante (número de paciente, sexo, edad, intensidad, causalidad, etc.). Los acontecimientos adversos también fueron mostrados en un listado por acontecimiento, indicando el número de pacientes en que ocurrió cada uno de ellos y la tasa de ocurrencias en cada uno de los grupos.