

Departamento de Fisiopatología Renal. Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”.

LA CREATININA COMO INDICADOR DEL TEJIDO MUSCULAR ESQUELÉTICO Y EL ESTADO NUTRICIONAL

Raymed Bacallao Méndez¹, Aymara Badell Moore².

INTRODUCCIÓN

La desnutrición energético-nutricional (DEN) constituye un problema de salud de dimensión mundial. La estrecha relación que guarda con la morbimortalidad del enfermo ha colocado a la DEN en el punto de atención de numerosos investigadores. En ausencia de una regla de oro (lo que en la literatura anglosajona llamaríamos un *gold standard*) que determine su presencia, en el diagnóstico de la DEN se ha impuesto la necesidad de utilizar todas las herramientas disponibles, y analizar de forma integral al individuo sujeto de estudio para establecer su existencia, establecer el origen, y ayudar en el diseño de las terapias correspondientes de intervención alimentaria y nutricional.

Es imposible intentar profundizar en el tema de la DEN sin conocer las particularidades de la composición corporal de un sujeto saludable. De hecho, son las variaciones patológicas en los diferentes elementos de la composición corporal las que nos alertan acerca de la presencia de desnutrición en el sujeto que examinamos.¹⁻² Por ello, antes de adentrarnos en las particularidades de la excreción urinaria de creatinina como método de evaluación nutricional en las distintas edades del ser humano, será necesario conocer los diferentes métodos de medición de la composición corporal hasta ahora disponibles.

Sobre la composición corporal del ser humano

Resulta de inestimable valor para la evaluación del estado nutricional el conocimiento de la composición corporal de un sujeto saludable. El estudio corporal permite la cuantificación de las reservas corporales del organismo y la identificación de los trastornos resultantes de la mala distribución de las mismas, como ocurre en la obesidad (que se caracteriza por un desproporcionado aumento de la masa grasa corporal), o la DEN, en la que se constata disminución tanto del componente graso como del magro.¹⁻² El tamaño y la distribución de los compartimentos corporales del ser humano suelen ser variables, y dependen de factores tan diversos como el sexo, la edad, el origen étnico, la dotación genética, las influencias hormonales y ambientales, los hábitos dietéticos, y la actividad física.¹⁻²

Cuando se habla de composición corporal, el organismo humano se divide en dos compartimentos fundamentales: la grasa corporal y la “masa libre de grasa”.¹⁻² La grasa corporal es el sustrato molecular del tejido adiposo: sitio anatómico que contiene los adipocitos, que son

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. ² Médico, Especialista de Primer Grado en Nefrología. Máster en Nutrición en Salud Pública.

las células especializadas en el almacenamiento de triglicéridos y otros lípidos. El tejido adiposo ejerce un importante papel en el mantenimiento y utilización de las reservas energéticas del organismo, el metabolismo hormonal, y otras funciones.

Según la localización, la grasa corporal se diferencia en la grasa subcutánea, que es la más extendida por todo el organismo, y la grasa interna (léase también intra-parenquimatosa o visceral). De acuerdo con las funciones que realiza en el organismo, la grasa corporal también puede dividirse en la grasa esencial y la grasa de almacenamiento.³⁻⁴

El contenido de grasa corporal suele ser siempre mayor en la mujer, como reflejo de la actividad estrogénica. La mujer adulta tiene (aproximadamente) un 20-25% del peso en forma de grasa corporal, en contraste con el hombre, en el cual este componente sólo supone el 15% del peso (e incluso menos).³⁻⁵

Existen también claras diferencias de-sexo-a-sexo en la distribución de la grasa corporal. En los hombres la grasa tiende a depositarse en las zonas centrales del organismo, el abdomen y la espalda; mientras que en las mujeres se encuentra preferentemente en las zonas periféricas como las caderas y los muslos. Esta diferente distribución de la grasa corporal permite distinguir dos somatotipos: el androide (o la forma de manzana) en el caso de los hombres, y el ginecoide (en forma de pera) en las mujeres. De estos dos, el somatotipo androide puede representar un mayor riesgo de génesis y progresión de enfermedades crónico-degenerativas. La relación entre la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera (también llamado el índice cintura/cadera) permite estimar este riesgo.⁶⁻⁷

Con la edad se produce un aumento del depósito de grasa en las zonas centrales del cuerpo, independientemente del sexo. Ello explicaría por qué la mujer pierde la protección contra el riesgo cardiovascular cuando rebasa la menopausia.

Por su lado, la masa libre de grasa (MLG) representa el sustrato molecular de los tejidos magros, donde se incluyen todos los componentes del organismo que están implicados en los procesos metabólicamente activos. Es por ello que los requerimientos nutricionales del ser humano están generalmente relacionados con el tamaño de este compartimento, y de ahí la importancia de conocer el tamaño del mismo y las modificaciones que ocurren en él a lo largo del tiempo.

El contenido de la MLG es muy heterogéneo. Dentro de este término se reúnen los huesos, el músculo, el agua extracelular, el tejido visceral, y todas las demás células no adiposas. Dentro de la masa muscular, el músculo esquelético es el componente más importante de la MLG, y el reflejo del estado nutricional proteico. Por su parte, la masa ósea constituye el 14% (aproximadamente) del peso corporal total, y el 18% de la MLG.^{1-2,5} La MLG es mayor en el hombre, y aumenta progresivamente con la edad hasta los 20 años, cuando se alcanza el tamaño máximo.⁸ A partir de ese momento, la MLG disminuye progresivamente: señal evidente del envejecimiento.⁹⁻¹⁰ El ejercicio físico también condiciona la composición corporal del sujeto. Los atletas tienen mayor cantidad de MLG y agua, a la vez que menor cantidad de grasa corporal.¹¹⁻¹⁵

Visto lo anterior, resulta de gran interés la determinación de la composición corporal en los individuos situados en los polos del estado nutricional, esto es, con obesidad, por un lado, y desnutrición, por el otro, y en quienes es deseable evaluar el tamaño de las masas grasa y libre de grasa que presentan antes, durante y después de la intervención nutrimental.

Sobre los métodos de la determinación de la composición corporal

Históricamente se han descrito cinco niveles de composición corporal en el ser humano, a saber: atómico, molecular, celular, hístico (léase también tisular), y corporal.¹⁶⁻¹⁷ El nivel atómico

representa el nivel jerárquicamente menor de la composición corporal del ser humano, pero permite interpretar al individuo desde la contribución de los diferentes átomos que lo componen al peso corporal. Así, un ser humano de referencia (como sería el hombre de Guyton) con una edad de 35 años, una estatura de 170 centímetros y un peso de 70 Kg contiene en su composición corporal un 61% de oxígeno, 23% de carbón, 10% de hidrógeno, 2.6% de nitrógeno, 1.4% de calcio, y menos del 1% para otros átomos como fósforo, azufre, potasio, sodio, cloro, magnesio, hierro y yodo. Luego, solo seis elementos (oxígeno, carbón, hidrógeno, nitrógeno, calcio y fósforo) son responsables del 98% de la masa corporal; mientras que los otros 44 elementos presentes en el organismo son responsables del 2% restante.¹⁶⁻¹⁷

El nivel molecular es el siguiente nivel de composición corporal en orden de jerarquía, y ha sido uno de los más estudiados. Más de 100,000 compuestos químicos han sido identificados en el cuerpo humano, y recorren desde formas estructuralmente muy simples hasta otras mucho más complejas. El agua, los lípidos y las proteínas son los componentes fundamentales del nivel molecular.¹⁶⁻¹⁷ El agua constituye alrededor del 60% del contenido corporal de un ser humano, con las naturales variaciones según el sexo, la edad, y el estado nutricional. Según la distribución entre los distintos compartimentos corporales, el agua extracelular representa el 26% del agua corporal total, mientras que el 34% restante lo ocupa el espacio intracelular. Solo el 2-3% de los lípidos conocidos ejercen funciones estructurales en el organismo como componentes de las membranas celulares. El resto representan moléculas de depósito como los triglicéridos. Las proteínas constituyen cerca del 15% del peso corporal de un sujeto saludable, mientras que los minerales comprenden otro 5%. De este modo, el agua, los lípidos, las proteínas y los minerales son responsables del 99.4% de los constituyentes moleculares del organismo.¹⁶⁻¹⁷

El nivel celular representa el siguiente jerárquicamente en la organización de la composición corporal del ser humano. Definido en términos de células, el cuerpo humano está compuesto por la masa celular (donde se incluyen el agua intracelular y los sólidos intracelulares), el líquido extracelular, y los elementos sólidos extracelulares. Las 1,018 células que componen el cuerpo de un humano adulto pueden ser divididas en cuatro grandes categorías: las células del tejido conectivo, las células epiteliales, las células nerviosas y las células musculares. Las células adiposas, los osteoclastos y los osteoblastos, y los elementos celulares de la sangre son considerados como especializaciones del tejido conectivo en esta subdivisión. Las células musculares incluyen el músculo esquelético (donde también se coloca al diafragma), el músculo liso y el miocardio. Las células epiteliales incluyen las células de recubrimiento (endotelio incluido) de las vísceras huecas.

El contenido corporal de potasio, medido en su forma de isótopo natural (^{40}K) o como potasio intercambiable (^{42}K) es el indicador más ampliamente utilizado para estimar el tamaño de la masa celular, puesto que el potasio es el principal catión intracelular.¹⁸⁻²⁰

El 94% del líquido extracelular se corresponde con el agua. El agua extracelular se distribuye en dos compartimentos fundamentales: el plasma del espacio intravascular y el líquido intersticial que se encuentra fuera del compartimento vascular. El plasma y el líquido intersticial son responsables de entre el 5-20%, respectivamente, del peso corporal del ser humano de referencia.¹⁶⁻¹⁷

Sobre el nivel celular se organiza el nivel tisular, que es también reconocido como hístico u orgánico. Luego, el peso corporal es el resultado de la suma de 4 tejidos: muscular, conectivo, epitelial y nervioso. Los huesos, el tejido adiposo y los músculos representan más del 75% del peso corporal.^{16-17,21}

El nivel corporal (léase también global) representa la perspectiva final de la composición corporal del ser humano. En este nivel se incluyen las propiedades del cuerpo como un todo, a

saber: la Talla, el Peso, el Índice de Masa Corporal (IMC), la Superficie Corporal (SC), y la Densidad Corporal (DC).

Sobre los modelos y métodos de estudio de la composición corporal del ser humano

Se han desarrollado múltiples modelos para el estudio de la composición corporal del ser humano en el tránsito por los diferentes ciclos vitales, y en diversos escenarios clínico-quirúrgicos.¹⁶⁻¹⁷ El modelo bicompartimental es uno de los más empleados debido a la simplicidad de la construcción del modelo y de la interpretación de los hallazgos, y la existencia de numerosos métodos y herramientas para el estudio del mismo.²²⁻²³ De acuerdo con el modelo bicompartimental, el peso del cuerpo se recompone de la suma de la masa grasa y la masa libre de grasa. Entonces, cualquier método que permita medir el tamaño de uno u otro de los (o los dos) compartimentos en cuestión servirá para la reconstrucción bicompartimental del organismo. También se han propuesto modelos multi-compartimentales (que prevén la medición simultánea de tres, cuatro, y más compartimentos) con iguales propósitos.²⁴⁻²⁵

Los métodos de reconstrucción de la composición corporal se pueden clasificar como directos o indirectos, por cuanto cuantifican el tamaño *per se* del compartimento (esto es, mediante medición directa); o devuelven un estimado aceptable del tamaño a partir de una propiedad del compartimento en cuestión.²⁶

La tomografía axial computarizada (TAC)²⁷⁻²⁸ y la resonancia magnética nuclear (RMN)²⁹⁻³⁰ son métodos directos de cuantificación de los compartimentos corporales, por cuanto devuelven estimados exactos del tamaño de órganos y tejidos mediante la conversión del *pixel* de la imagen en un estimado del volumen del mismo, y de ahí, de la masa del tejido/órgano en cuestión tras integración matemática de los volúmenes de los *pixeles* del mismo a lo largo de cortes sucesivos.²⁶ Adicionalmente, el corte axial obtenido a nivel de L4 – L5 ha servido para diferenciar los distintos componentes de la grasa abdominal en visceral o subcutáneo, profundo o superficial.³¹

Como se ha de entender de inmediato, estas técnicas imagenológicas se reservan como métodos *quasi*-definitivos de estudio de la composición corporal, y la calibración de las herramientas de mensuraciones de campo. Las técnicas imagenológicas comportan un elevado costo, su disponibilidad es limitada, y la explotación de las mismas como métodos de estudio de la composición conlleva sofisticados programas de cómputo y potentes computadoras. Adicionalmente, la conducción de estudios de TAC implica la exposición del individuo de experimentación a cantidades nada despreciables de radiación ionizante, excluyendo esta técnica de la aplicación en niños pequeños.

En años recientes se ha propuesto la ultrasonografía como un método directo de estudio de la composición corporal asequible para la calibración de los otros denominados indirectos como la antropometría.³² La diferente respuesta de los tejidos a las ondas de choque emitidas por un sensor piezoeléctrico hace posible la identificación separada de la grasa subcutánea y el músculo esquelético. Aunque todavía en fase de desarrollo, y sin estar estandarizada ni sistematizada, la ultrasonografía es una herramienta prometedora en la reconstrucción corporal del sujeto.³³ Se han descrito las aplicaciones de la ultrasonografía en la medición del tamaño del músculo esquelético y el diagnóstico diferencial de neuropatías y miopatías en niños;³⁴⁻³⁵ y de las locaciones visceral y abdominal de la grasa corporal.³⁶⁻⁴¹

De los métodos indirectos de estudio de la composición corporal del ser humano, la antropometría es uno de los más utilizados.²⁶ La antropometría permite la medición de forma inmediata de la circunferencia de los segmentos corporales y el grosor de los pliegues cutáneos,

para, de esta manera, elaborar inferencias sobre el tamaño de la masa muscular esquelética y la grasa corporal.⁴²⁻⁴⁴ Con una cinta métrica arrollada alrededor del punto medio de la longitud del brazo no dominante (y por extensión, el muslo y la pantorrilla) se obtiene la circunferencia del brazo: un estimado primario de la masa muscular esquelética. Si el valor de la circunferencia así medida se corrige trigonométricamente para el grosor del pliegue cutáneo tricipital, entonces se obtendrá la circunferencia muscular del brazo (CMB), que equivaldría al tamaño de los paquetes musculares que componen el brazo: suposición más que razonable si se asume que el hueso, el músculo, el tejido adiposo subcutáneo, y la piel se organizan concéntricamente uno por fuera del otro.⁴⁵

Se tienen puntos de corte según el sexo del individuo para la interpretación de los valores obtenidos de la CMB.⁴⁵⁻⁴⁷ Se debe hacer notar que el valor corriente de la CMB puede estar mediatizado por la edad, el hábito constitucional y la actividad física del sujeto medido.⁴⁸ Adicionalmente, el valor así obtenido de la CMB se puede convertir en un estimado de la masa muscular esquelética.⁴⁹ De esta manera, se pueden hacer inferencias *en tiempo real* sobre el impacto de la desnutrición sobre el músculo esquelético, y el pronóstico de cara a (por ejemplo) el destete del ventilador mecánico en un paciente con una falla ventilatoria.

La antropometría es también particularmente útil para la estimación del tamaño de la grasa corporal mediante la mensuración de los pliegues cutáneos con calibradores dedicados.⁵⁰ Si se asume que el 70% de la grasa corporal se localiza subcutáneamente, entonces el grosor del pliegue cutáneo medido en puntos anatómicos definidos puede servir como un estimado adecuado de la misma.⁵¹ Los pliegues cutáneos medidos en los puntos tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco son los habitualmente elegidos para la mensuración de la grasa subcutánea. La suma de los 4 pliegues medidos se puede convertir en un estimado de la densidad corporal del individuo en cuestión, y por transitividad, de la grasa corporal.⁵²⁻⁵³ Se tienen valores poblacionales de referencia del contenido corporal de grasa corporal para sujetos de uno u otro sexo con diferentes edades.⁵¹⁻⁵⁷

A pesar de la simplicidad de la antropometría, esta técnica no está exenta de inconvenientes. La variabilidad inter-observador puede afectar los valores obtenidos longitudinalmente en el mismo sujeto, lo que obliga al entrenamiento constante del personal que ejecuta las mediciones, y la estandarización del instrumento para que ejerza una presión fija y comparable. Los cambios en la elasticidad de la piel constituyen otro aspecto que atenta contra la exactitud de las mensuraciones antropométricas, sobre todo en los ancianos. Finalmente, y sin agotar todos los tópicos en este punto, las mensuraciones de los pliegues cutáneos informan sobre el tamaño de los depósitos subcutáneos de la grasa corporal, no así de los profundos, que hoy se han involucrado en el desarrollo de estados de insulinoresistencia y utilización defectuosa de los glúcidos.⁵⁸⁻⁵⁹

La hidrodensitometría es otra de las técnicas empleadas históricamente para la reconstrucción bicompartimental del ser humano.^{43,60} La hidrodensitometría explota las diferencias que los distintos tejidos de la economía exhiben en cuanto a la densidad y la flotabilidad (o lo que es lo mismo, el desplazamiento de agua cuando se sumergen en un contenedor de volumen conocido). Las proporciones de las masas magra y grasa del cuerpo se pueden discernir así teniendo en cuenta las diferencias existentes en la densidad de los tejidos. La densidad de la masa magra es de 1.100 g.cm^{-3} , mientras que la de la masa grasa es de 0.900 g.cm^{-3} . Luego, la densidad corporal del organismo como un todo sería un valor intermedio entre ambas.⁶¹ Como propiedad corporal, la densidad es la relación que sostiene el peso con el volumen del cuerpo. El peso se obtiene mediante el pesaje del sujeto, mientras que el volumen corporal se mide después de sumergir al individuo de experimentación en una masa conocida de agua y

registrar el volumen desplazado del líquido. Como cabe anticipar, los valores así obtenidos deben corregirse según el aire residual presente en los pulmones y los intestinos.

A pesar de las limitaciones metodológicas que le son inherentes,⁶² la hidrodensitometría ha sido instrumental en el desarrollo de la teoría y la práctica de la composición corporal, y todavía es considerada el “estándar dorado” para la calibración de los numerosos métodos y procedimientos propuestos para el estudio del tamaño y distribución de los diferentes compartimentos corporales del ser humano.

La pletismografía por desplazamiento del aire (PDA) es una ingeniosa extensión de la hidrodensitometría por cuanto mide el volumen de aire desplazado por el sujeto dentro de una cámara estanca de dimensiones conocidas.⁶³⁻⁶⁴ La PDA ha permitido la realización de estudios de composición corporal en numerosas poblaciones humanas en las cuales era impensable la hidrodensitometría, como los niños de corta edad, los ancianos, y enfermos selectos.⁶⁵⁻⁶⁶

El agua representa el 73% de la composición de la masa libre de grasa. Por consiguiente, si se dispusiera de una técnica de cuantificación del agua corporal total, se podría estimar el tamaño de la masa libre de grasa, y por sustracción, de la masa grasa. Así, otra forma de evaluar la composición corporal consiste en la determinación del agua corporal total mediante la dilución de cantidades conocidas de agua tritiada (H^3) o deuterada (H^2) en los líquidos corporales.⁶⁷⁻⁶⁸ Conociendo la cantidad suministrada de agua marcada, y midiendo la dilución ocurrida en los líquidos corporales, se puede calcular (con un error del 2%) la cantidad de agua corporal total, y por transitividad, el tamaño de la masa libre de grasa y de la masa grasa.⁶⁷⁻⁶⁸

El conocimiento del contenido de potasio de los tejidos magros también puede servir para estimar el tamaño de la masa libre de grasa. El potasio corporal total se mide de la radioactividad emitida por el K^{40} : su isótopo natural.¹⁸⁻²⁰ Se conocen las cantidades de potasio por unidad de masa de la masa libre de grasa según el sexo (*Hombres*: 66 milimoles.Kg⁻¹ vs. *Mujeres*: 60 milimoles.Kg⁻¹). Así, si el contenido medido de potasio corporal total se divide por el estándar antes señalado, se puede calcular el tamaño de la masa libre de grasa, y por sustracción, el de la masa grasa corporal.

La bioimpedancia eléctrica (BIA) es otro método indirecto de estimación de la composición corporal del ser humano que se ha vuelto popular en años recientes. La BIA explota las diferencias de los tejidos del cuerpo respecto de la resistencia al paso de una corriente eléctrica de características conocidas.⁶⁹ Se acepta que los tejidos magros (debido al elevado contenido de potasio) son buenos conductores eléctricos, mientras que la grasa se opone (se resiste) al paso de la corriente. Por consiguiente, se puede calcular matemáticamente el tamaño (y la proporción respecto del peso corporal) de las masas corporales magra y grasa si se tienen la estatura, el peso, y la impedancia eléctrica de los tejidos. Como resulta obvio, el estado de hidratación de los tejidos magros puede modificar la conductividad eléctrica y sesgar los valores obtenidos de bioimpedancia.⁷⁰

Se han desarrollado varios protocolos de BIA. Clásicamente, la impedancia corporal total se mide como la caída de potencial que ocurre en un electrodo colocado en uno de los pies del sujeto respecto del registrado en otro colocado en la mano cuando se le transmite al individuo una corriente eléctrica alterna de 50 MHz.⁷¹ Pero hoy la bioimpedancia pie-a-pie se ha extendido en la práctica de la composición corporal como una alternativa prometedora.⁷² También se han desarrollado protocolos de BIA que combinan mediciones mano-a-mano y pie-a-pie.⁷³⁻⁷⁴

La absorciometría dual de rayos X (DXA) se basa en la capacidad de los tejidos de absorber diferencialmente la energía a los que se exponen.⁷⁵ El DXA fue desarrollado originalmente para mensurar la densidad y la masa óseas, pero el sistema fue adaptado posteriormente para la cuantificación de la composición de los tejidos blandos, lo que hizo posible la determinación de la masa grasa total y regional, la densidad mineral ósea (DMO), y la masa magra.⁷⁶ Según la atenuación característica de los tejidos expuestos a rayos X de doble energía, así se calcula el tamaño de cada uno de los componentes corporales. El tejido blando reduce mucho menos el flujo de fotones que el tejido óseo. Entonces, la absorción tisular diferencial de fotones se convierte en estimados de la densidad mineral ósea, la masa grasa y la masa libre de grasa.

La adquisición de las imágenes DXA se puede completar entre 6 – 15 minutos, con exposición mínima a las radiaciones, y sin incomodidad para el paciente. Así, se pueden hacer mediciones DEXA seriadas sin consecuencias importantes para la salud del sujeto. Los tiempos de adquisición anteriormente reseñados eran propios de los primeros equipos DXA que empleaban un haz de fotones lineal (del inglés *pencil beam*). Sin embargo, la nueva generación de aparatos DXA utilizan otros tipos de haz en ventilador (*fan beam*) y en cono (*cone beam*). Se ha de señalar que el aparato DXA utilizado en el estudio que se reseña en este suplemento, y que está instalado en el Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López” emplea un haz en cono. Estas mejoras tecnológicas han resultado en menores tiempos de adquisición de imágenes.⁷⁷⁻⁷⁸

No obstante las ventajas descritas, el DXA es un tecnología de alto valor integrado, y por lo tanto costosa, y ello limita extraordinariamente la aplicación de la misma como herramienta de estudio de la composición corporal de la población general.⁷⁹⁻⁸⁰

Esta puesta al día de la teoría y la práctica de la composición corporal no estaría completa si no se mencionaran otras técnicas de reconstrucción corporal como la activación *in vivo* con neutrones y la interactancia infrarroja. La activación *in vivo* con neutrones mide la radiación emitida por el cuerpo tras ser irradiado con neutrones.⁸¹⁻⁸² El bombardeo con neutrones activa selectivamente los átomos de potasio, calcio y nitrógeno presentes en las células del cuerpo. Las cantidades emitidas de radiaciones se convierten en estimados de los tamaños de los tejidos magros, el tejido óseo, y las proteínas corporales. Es obvio que la tecnología que se emplea en la activación *in vivo* con neutrones es costosa y engorrosa de manipular, a la vez que obliga a las naturales consideraciones sobre la protección del individuo contra radiaciones altamente ionizantes.

La interactancia infrarroja es otro método indirecto de determinación de composición corporal que se ha utilizado con cierta frecuencia. Mediante un espectrofotómetro computarizado se mide la radiación interactiva entre una luz monocromática y los tejidos a los cuales se aplica.⁸³ La interactancia infrarroja permite inferir matemáticamente el tamaño de los distintos compartimientos de la composición corporal mediante los modelos biomatemáticos y biofísicos incorporados en el equipo.

La excreción urinaria de creatinina en la teoría y la práctica de la composición corporal

La cuantificación de la excreción urinaria de creatinina pudiera emplearse como otra herramienta más en la cuantificación del tamaño del compartimento libre de grasa. Como se ha señalado en muchos textos, la creatinina es un producto final del metabolismo proteico, y la tasa de aparición de la misma depende de la masa muscular del individuo. Toda la creatinina generada endógenamente se elimina renalmente. En un sujeto metabólicamente estable, con una función renal preservada, la generación y excreción renal de creatinina ocurren a un ritmo constante.⁸⁴⁻⁸⁶

El valor observado en un individuo especificado de la excreción urinaria de creatinina se puede contrastar con el esperado para la población de pertenencia mediante la derivación del índice creatinina-talla*. La utilidad del índice creatinina-talla (ICT) radica en el hecho de hacer posible la evaluación del estado nutricional proteico del individuo mediante la comparación de la excreción urinaria de creatinina que se ha cuantificado en una colección de 24 horas de orina con la propia de un sujeto de la población de referencia que comparte el mismo género, edad y talla.⁸⁷ El ICT se expresa habitualmente en porcentajes del valor observado respecto del esperado para facilitar la interpretación del resultado. Un valor del ICT < del 80% indicaría que la excreción de creatinina en el sujeto en estudio equivale al 80% del anticipado en un sujetos no desnutrido de la población de referencia, y ello orientaría hacia el diagnóstico de DEN presente.⁸⁸ Asimismo, tras una intervención nutricional, el ICT constituye una herramienta de valor evolutivo para examinar la respuesta nutricional del sujeto.⁸⁹

Para la comprensión del acápite correspondiente a la excreción urinaria de creatinina es imprescindible conocer las bases principales del metabolismo de la creatinina y su precursor: la creatina. Éstas se expondrán a continuación.

Biosíntesis de creatina: La creatina es un compuesto orgánico nitrogenado que participa en el metabolismo energético celular y se localiza primariamente en el músculo. La creatina se deriva de tres aminoácidos diferentes: la glicina, la arginina, y la S-adenosil-metionina, los que en dos reacciones biosintéticas dan lugar a la creatina.⁹⁰ La Figura1 muestra tales reacciones químicas. La primera reacción comprende la síntesis de guanidoacetato a partir de la glicina y la arginina, mientras que en la segunda ocurre la transferencia de un grupo metil de la S-adenosil-metionina al guanidoacetato, resultando así en la aparición de una molécula de creatina.

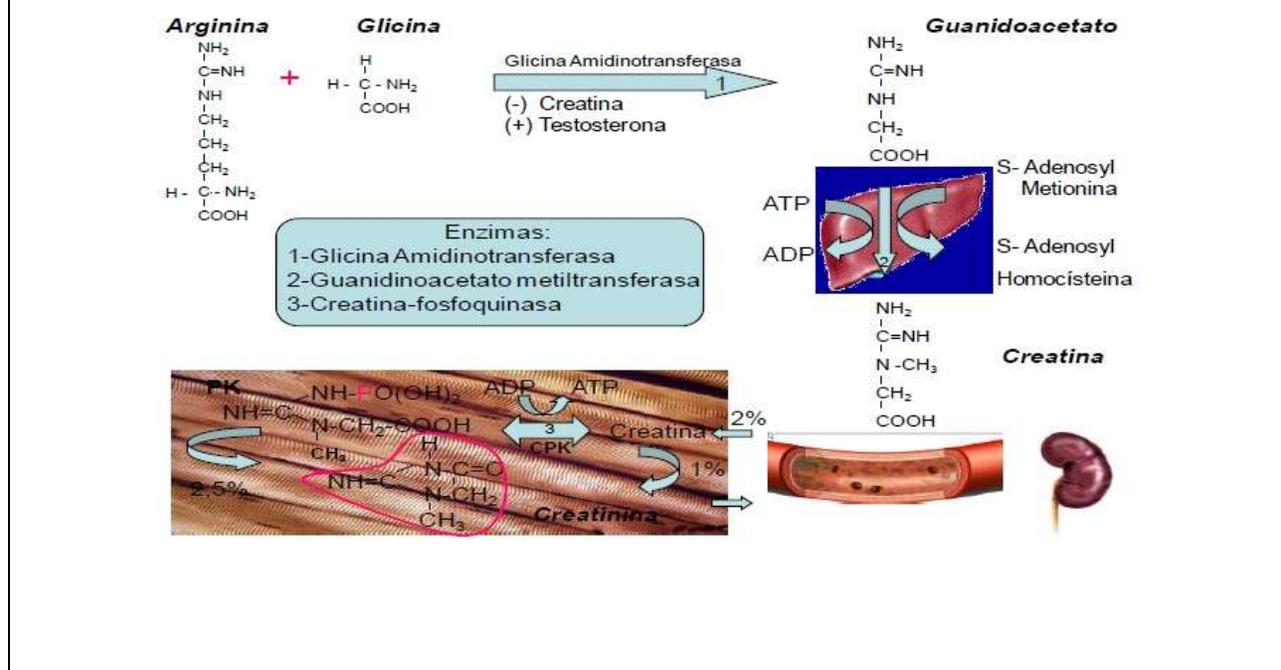
La primera reacción tiene como enzima limitante a la glicina-amidinotransferasa: una transaminasa cuyo sitio de biosíntesis predominante en el humano es el riñón. La tasa de síntesis de creatina está estrechamente contrarregulada por esta transaminasa. De ahí que, en una dieta vegetariana, libre de creatina, esta vía está plenamente activada, y el guanidoacetato necesario se sintetiza a partir de los aminoácidos precursores. En cambio, con una dieta rica en carne (lo que implica un elevado contenido de creatina), la enzima limitante está total- o parcial-mente inhibida, y los aminoácidos precursores se liberan hacia procesos que requieren una intensa actividad metabólica, especialmente el crecimiento en niños y adolescentes.

La actividad de las transaminasas es también modulada por las hormonas sexuales. La testosterona estimula la síntesis *de novo* de las transaminasas, lo que incrementa la tasa de producción de guanidoacetato, y por consiguiente, de creatina. Se ha sugerido que el alto coeficiente de creatina que se encuentra en los hombres pueda explicarse sobre esta base.⁹¹

La segunda reacción para la biosíntesis de creatina, es decir, la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosil-metionina hacia el guanidoacetato, por acción de la guanidoacetato-metil transferasa, a diferencia de la reacción previa, es irreversible, sin enzima limitante, y tiene lugar fundamentalmente en el hígado.

* Se ha propuesto el término “índice de excreción de creatinina” para reflejar mejor esta relación entre la creatinina urinaria medida y la esperada para 24 horas. Para más detalles: Consulte: **Barreto Penié J, Santana Porbén S, Consuegra Silveiro D.** Intervalos de referencia locales para la excreción urinaria de creatinina en una población adulta. *Nutr Hosp* [España] 2003; 18:65-75.

Figura 1. Síntesis de la creatina y conversión en creatinina.



Una vez sintetizada, la creatina es liberada hacia la circulación y transportada activamente, en contra de un gradiente de concentración, hacia el interior del músculo y otros tejidos que la utilizan. El transporte activo de creatina permite el reemplazo diario del 2% del contenido muscular total de creatina. Tres factores fundamentales gobiernan esta tasa de recambio. El recambio es retardado por la exposición al frío y la anaerobiosis, mientras que es estimulado por la insulina.

Alrededor del 98% de la creatina corporal está contenida dentro del músculo. La tasa de recambio muscular oscila entre 1.5 – 2%, y aunque la concentración de creatina varía de músculo a músculo, se estima que el contenido muscular promedio es de 3 – 5 gramos por cada kilogramo de masa libre de grasa.⁹²⁻⁹³ Otros órganos como el cerebro, el hígado y el riñón, y fluidos como la sangre y la orina, contienen cantidades mensurables de creatina, pero éstas son tan pequeñas que su contribución al recambio total de la creatina corporal es apenas tenida en cuenta.

El transporte de creatina al músculo y otros tejidos es relativamente completo, por lo que los niveles sanguíneos de esta molécula rara vez rebasan los 0.3 mg.dL^{-1} . Las pérdidas urinarias de creatina son despreciables, a menos que los niveles sanguíneos se tornen excesivamente elevados, o la reabsorción tubular esté dañada.⁹⁴

Deshidratación de creatina a creatinina: La creatina existe en el músculo en dos formas: como creatina en sí, y como fosfocreatina. La fosfocreatina es la forma de almacenamiento muscular de los enlaces de alta energía que se consumen durante la actividad contráctil. Tras deshidratación, ambas formas de existencia de la creatina se convierten en creatinina. Las tasas de recambio diario de la creatina difieren según la forma molecular de la misma: *Creatina*: 1.1%

vs. *Fosfocreatina*: 2.64%. En hombres sanos se ha observado una tasa de recambio de creatina a creatinina bastante constante, a razón de 1.6 – 1.7% al día.⁹²⁻⁹³

Excreción de creatinina en la orina: Una vez formada, la creatinina difunde desde la célula hacia el riñón para finalmente aparecer en la orina. La creatinina urinaria resulta principalmente del aclaramiento glomerular, y en menor extensión, de la secreción tubular. La insuficiencia renal limita la excreción de creatinina. El tratamiento con cimetidina bloquea la secreción tubular de la molécula.

Determinantes de la variabilidad biológica de la excreción urinaria de creatinina

Discutidos los aspectos clave del metabolismo creatina-creatinina, y teniendo en cuenta que la excreción urinaria de creatinina en 24 horas es uno de los métodos a partir del cual se puede medir la masa muscular del individuo, se hace importante dilucidar los factores biológicos que afectan la exactitud analítica de los valores observados.⁸⁹

Aun cuando la excreción de creatinina día-a-día es constante en sujetos sanos que consumen una dieta no restringida, existen algunos factores que pueden contribuir a la variabilidad de la misma, como el ejercicio y la dieta. Sin embargo, se ha observado una variabilidad en la excreción de creatinina de individuo a individuo, de día a día, de entre 4 – 8%, y que no es atribuible a los cambios en la dieta ni en la actividad física. Las fuentes de esta variabilidad son todavía desconocidas.⁸⁹

Se ha demostrado que el ejercicio extremo produce un incremento de un 5 – 10% de la excreción urinaria de creatinina. Los mecanismos fisiológicos que originan los cambios en la excreción de creatinina inducidos por el ejercicio no están aún bien explicados.

Se ha observado un aumento de la variabilidad de la excreción urinaria de creatinina bajo situaciones estresantes, pero las causas subyacentes de este hallazgo son pobremente conocidas. La excreción de creatinina se ha estudiado en una amplia variedad de situaciones estresantes y enfermedades psiquiátricas. No obstante, se cree que la influencia del estrés emocional sobre la excreción urinaria de creatinina sea mínima.

Son tres los constituyentes de la dieta regular del ser humano que influyen sobre la excreción de creatinina: las proteínas, la creatina, y la creatinina en sí.⁹⁵ Las proteínas dietéticas son la fuente principal de los aminoácidos precursores de la creatina. La actividad de las enzimas transaminasas que promueven la formación del guanidoacetato (el precursor de la creatina) se incrementa con la ingestión de arginina y glicina presentes en las proteínas de la dieta.⁹⁶⁻⁹⁷ Por otra parte, la creatina preformada presente en las carnes, tras su ingestión, favorece el incremento del *pool* de creatina, que es directamente proporcional a la creatinina excretada en la orina.

El contenido de creatina en la carne se reduce tras su cocción, pues el calor favorece la transformación de creatina en creatinina. Esta última, tras su ingestión, se absorbe en el intestino delgado, circula por el torrente sanguíneo, llega al riñón, y pasa a la orina tras aclaramiento glomerular.

El incremento en la dieta de estos tres componentes se traduce en una elevación en la excreción urinaria de creatinina. Es por ello que se ha recomendado la conducción de los estudios de la excreción urinaria de creatinina y cálculo de la equivalencia de creatinina después de colocar al sujeto-probando en una “dieta-libre-de-creatinina” (con el consumo diario de proteínas limitado a solo 60 gramos), en aras de eliminar estas fuentes espurias de variabilidad. Sin embargo, resulta más relevante, práctico y ejecutable conducir tales estudios sin hacer restricciones en la dieta habitual del individuo, pues se hace poco práctico lograr este objetivo, y,

además, toma tiempo eliminar el efecto dietético de la creatinina exógena, ya que el tiempo de vida media del *pool* de creatinina es 43 días.⁹⁸

Si un individuo consume establemente una dieta de composición nutricional constante, la aparición de creatinina en la orina es proporcional a la masa muscular esquelética. En cambio, los cambios de una dieta *ad libitum* hacia otra vegetariana (y viceversa), pueden causar reajustes en el *pool* de creatina que conducirán a variaciones en la excreción urinaria de creatinina independientes de las transformaciones que ocurran en la masa muscular.

Durante el ciclo menstrual se producen cambios muy pequeños en la excreción urinaria de creatinina que no están relacionados (al menos aparentemente) con los niveles circulantes de estrógenos. En varias investigaciones se ha demostrado una reducción de la creatininuria durante la segunda mitad del ciclo menstrual, seguida de un incremento de la misma en los días que preceden al flujo menstrual.⁹⁹

Los cambios en la excreción urinaria de creatinina tras la injuria aguda son tan intensos que invalidan la aplicación de este método de evaluación del estado nutricional en las situaciones de este tipo. Independientemente de la localización del daño, se han registrado variaciones desde un 20% hasta un 100% en la excreción urinaria de creatinina en los días siguientes al trauma, o después de fiebre e infección graves, lo que obligaría al uso de otros métodos para la mensuración de la masa muscular durante estos estados.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

A medida que declina la tasa de aclaramiento glomerular se produce una disminución concomitante de la excreción urinaria de creatinina. Puesto que no hay una reducción notable de la masa muscular esquelética a la que se le pueda atribuir este fenómeno, se han invocado como causas del mismo una reducción de la producción endógena de creatinina, o la eliminación aumentada de la misma a través de vías alternativas de excreción extrarrenal. Se ha planteado incluso la degradación intestinal de la misma hasta subproductos metabólicos. Por lo antes expuesto, el método de equivalencia de la creatinina no es aplicable en situaciones de insuficiencia renal.¹⁰²⁻¹⁰³

El uso de la excreción urinaria de creatinina como índice del estado de la masa muscular del sujeto provee información interesante en individuos selectos. Sin embargo, en un atleta sometido a intensa actividad física y a un consumo inusual de productos cárnicos, o en un enfermo con cáncer, con una ingesta reducida de alimentos secundaria a la anorexia, los resultados de esta determinación no son confiables, por lo que otros métodos de evaluación deberían ser aplicados.

La excreción urinaria de creatinina a lo largo de los ciclos vitales del ser humano

Por la importancia y relevancia para el presente estudio se considera prudente dedicar un espacio para discurrir sobre los efectos que las etapas críticas de la vida como la adolescencia y la ancianidad tienen sobre la composición corporal del individuo y la excreción urinaria de creatinina.

La adolescencia es una etapa de complejas transformaciones, y en la que tiene lugar la maduración de las funciones biológicas, psicológicas y cognitivas del sujeto. El paso del fenotipo de la niñez al de la adultez sobreviene en esta etapa, y ello implica la ocurrencia de complejas transiciones biológicas englobadas todas dentro del término “pubertad”.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

Los cambios más llamativos durante la pubertad son el crecimiento pondoestatural y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Igualmente profundos son los cambios en la composición corporal, el alcance de la fertilidad, la transformación de la mayoría de los sistemas, tejidos y órganos de la economía, y los cambios en la mineralización ósea.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Las disparidades en la talla observadas en la adultez entre las mujeres y los hombres tienen su origen en la adolescencia, y se pueden trazar hasta la ocurrencia del estirón puberal, y la duración del pico de crecimiento tanto en varones como en hembras. Aunque las hembras alcanzan el estirón puberal primero que los varones, éstos logran una mayor intensidad y duración del mismo.¹⁰⁸ Las variaciones en el peso corporal dependen de aspectos relacionados con el sexo y el estadio de maduración puberal. En las mujeres, durante la pubertad temprana, la ganancia de peso es de 2 kg por año, para luego experimentar una rápida aceleración, lo que le permite alcanzar un valor máximo después de logrado el punto de velocidad máxima de crecimiento. En los varones el aumento de peso puberal viene a representar el 50% del peso ideal del individuo adulto.¹⁰⁸

Las adolescentes poseen una mayor proporción de la masa grasa para un mismo valor del peso corporal, con una distribución de la misma especialmente notable en las mamas, las caderas, los muslos y los glúteos. Antes del completamiento de la maduración puberal, el incremento anual en el índice de masa corporal resulta de los cambios en la masa libre de grasa. Sin embargo, después de los 16 años el incremento en el IMC en las hembras se debe a un incremento de la masa grasa.¹⁰⁹⁻¹¹⁶

La hembra y el varón prepuberales sostienen iguales proporciones de masa magra (donde se incluyen el tejido muscular, los huesos y las vísceras) y tejido adiposo. En el varón, el aumento de la masa magra es paralelo al incremento de la talla y el estirón puberal que ocurre en los músculos y los huesos, los cuales coinciden con el punto de velocidad máxima de crecimiento. Por el contrario, en las niñas se continúa acumulando el tejido adiposo en las extremidades y el tronco. Este crecimiento divergente da como resultado que los hombres tengan hasta un 45% de su peso corporal a expensas del músculo esquelético y las mujeres hasta un 30% de su peso corporal como grasa. Al final de la pubertad, los varones son más pesados que las mujeres.

El dimorfismo sexual es muy importante para considerar el sobrepeso en el adolescente, ya que se debe determinar si es a expensas del tejido adiposo o del tejido magro. Los hombros y el tórax son más anchos que las caderas en el varón, pero ello ocurre a la inversa en las mujeres. En relación con el tronco, en el varón las piernas son más largas.

La grasa corporal total aumenta en la pubertad temprana para ambos sexos. Más adelante, las niñas depositan grasa más rápida y extensamente que como lo hacen los varones, y ello es a predominio de los miembros superiores, el tronco y la parte superior de los muslos. En condiciones normales, en ningún momento de la pubertad se espera que las niñas pierdan grasa. Por su parte, los varones en rápido crecimiento pierden grasa de las extremidades y el tronco.

El crecimiento muscular es un hecho resaltante, especialmente mientras dura el estirón de la estatura, y es predominante en el varón, sobre todo por la acción de los andrógenos, que también influyen en la adquisición de la fuerza muscular. Por supuesto, el tamaño, la fuerza y la habilidad pueden no ser diferentes en un varón y una mujer, y ello depende de la actividad física que los mismos desarrollen.

El crecimiento muscular no se limita al tejido muscular esquelético. El corazón y los pulmones también participan en el estirón del adolescente, y estos cambios son más marcados en el varón, de resultas de los cuales aumenta la presión arterial y la capacidad sistólica (92).

Los cambios en la composición corporal asociados al envejecimiento pueden incrementar el riesgo de desnutrición en el anciano.¹¹⁷⁻¹¹⁸ La sarcopenia es una circunstancia clínica privativa del anciano. Por concepto, la sarcopenia implica la pérdida de la masa y la potencia musculares que tiene lugar con el envejecimiento. Sin embargo, y a diferencia de la osteoporosis y la osteopenia, no está establecida la cuantía de la pérdida a partir de la cual se puede considerar a un anciano como sarcopénico. La mayoría de los estudios de prevalencia de sarcopenia colocan el límite de

la pérdida muscular para definir esta condición en 2 desviaciones estándar por debajo del valor esperado de la masa muscular propia de una población más joven.¹¹⁹

Aunque la sarcopenia acompaña al proceso de envejecimiento, ésta no afecta a la totalidad de los ancianos. De hecho, la pérdida de masa y potencia musculares debe ser lo suficientemente intensa como para producir síntomas. La sarcopenia está asociada con un incremento en las tasas de discapacidad del anciano, las alteraciones funcionales y la caída desde sus pies.¹²⁰

Las causas de la sarcopenia pueden ser múltiples, e incluyen cambios endocrino-metabólicos, la activación de las citoquinas proinflamatorias, la reducción de las unidades α -motoras de la médula espinal, la disminución de la actividad física, e ingresos subóptimos de proteínas dietéticas.¹²¹ Todos estos factores, de un modo u otro, conllevan aumento del catabolismo muscular, exacerbando la pérdida de masa muscular, y eventualmente incrementan la brecha entre los contenidos corporales de masa grasa y masa magra.

La reducción de los niveles plasmáticos circulantes de las hormonas sexuales que se asocia con el envejecimiento parece acelerar la progresión de la sarcopenia al contribuir al catabolismo muscular y promover la actividad de las citoquinas catabólicas.¹²²⁻¹²³ Cuando se realiza terapia de sustitución hormonal con testosterona se logra un incremento en la masa muscular, pero el mismo beneficio no se obtiene tras el reemplazo con estrógenos.

La resistencia a la insulina asociada con el envejecimiento contribuye también al catabolismo muscular, al inhibirse la acción de esta hormona.¹²⁴ La declinación de la actividad física exagera la pérdida de tejido muscular, e incrementa la proporción de masa grasa (respecto de la magra) dentro del peso corporal.¹²⁵ Por otra parte, el consumo inadecuado y subóptimo de proteínas alimenticias, que es frecuente en el anciano, conlleva al deterioro de la fuerza y masa musculares, y con ello, a la sarcopenia.¹²⁶⁻¹²⁷

La sarcopenia puede explicar la declinación en la excreción urinaria de creatinina que tiene lugar con el envejecimiento. Aunque con el avance de la edad se produce una ganancia de peso a expensas de la masa grasa, si se mantiene el mismo contenido de masa magra, no hay explicación para esta disminución en la excreción urinaria de creatinina. Sin embargo, se cree que la disminución de la masa magra a expensas de la pérdida de músculo esquelético, o incluso, en individuos que conservan el mismo peso, la reducción del contenido de creatina por fracción de músculo; podrían explicar justamente el declive en la excreción urinaria de creatinina que escolta al proceso de envejecimiento.¹²⁸⁻¹³² Por otra parte, es muy evidente la disminución de la masa muscular en el anciano cuando se observa la disminución que experimenta la excreción de creatinina en relación con la talla del sujeto, si se considera además que la talla disminuye con el envejecimiento por el aplastamiento de los cuerpos vertebrales y la pérdida de la turgencia de los discos que separan las vértebras.

CONCLUSIONES

Hasta aquí se han abordado los cambios que tienen lugar en la composición corporal del ser humano a lo largo de la vida, y su expresión en la excreción urinaria de creatinina. Estos elementos pueden ayudar a la comprensión del interés de los investigadores en el desarrollo de herramientas útiles para la evaluación del estado nutricional proteico de la población cubana, y cuyo diseño debe estar ajustado en la medida de lo posible a las características fenotípicas del sujeto cubano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forbes GB. Human body composition: Growth, aging, nutrition and activity. Springer-Verlag. New York: 1987.
2. Haldemann-Jenni E, Trachsel E, Zogg K, Spirig R. Determination of nutritional status. *Krankenpfl Soins Infirm* 2010;103:53.
3. Booth A, Magnuson A, Foster M. Detrimental and protective fat: Body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014;17:13-27.
4. Bouchard C, Bray GA, Hubbard VS. Basic and clinical aspects of regional fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1990;52: 946-50.
5. Santos Hernández CM. Desnutrición, sobrepeso, obesidad y osteoporosis. Criterios para el diagnóstico biofísico de una población adulta. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2008;18(2 Supl 2):S1-S84.
6. Boyne MS, Thame M, Osmond C, Fraser RA, Gabay L, Reid M, Forrester TE. Growth, Body composition, and the onset of puberty: Longitudinal observations in Afro-Caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3194-200.
7. Janssen I, Heymsfield S, Allison D, Kotler D, Ross R. Body mass index and waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indication of cardiovascular risk factors: The Canadian Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:652-61.
8. Sagun G, Oguz A, Karagoz E, Filizer AT, Tamer G, Mesci B. Application of alternative anthropometric measurements to predict metabolic syndrome. *Clinics [Sao Paulo]* 2014; 69:347-53.
9. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: The Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:405-11.
10. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM, Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontology* 1995;50:M307-M316.
11. Stasiulis A, Mockiene A, Vizbaraite D, Mockus P. Aerobic exercise-induced changes in body composition and blood lipids in young women. *Medicina [Kaunas]* 2010;46:129-34.
12. Tjelta LI, Kvåle OH, Dyrstad SM. Health effects of cycling to and from work. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010;130:1246-9.
13. Ubeda N, Palacios Gil-Antuñano N, Montalvo Zenarruzabeitia Z, García Juan B, García A, Iglesias-Gutiérrez E. Food habits and body composition of Spanish elite athletes in combat sports. *Nutr Hosp [España]* 2010;25:414-21.
14. Portal S, Rabinowitz J, Adler-Portal D, Burstein RP, Lahav Y, Meckel Y, Nemet D, Eliakim A. Body fat measurements in elite adolescent volleyball players: Correlation between skinfold thickness, bioelectrical impedance analysis, air-displacement plethysmography, and body mass index percentiles. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:395-400.
15. Potteiger JA, Smith DL, Maier ML, Foster TS. Relationship between body composition, leg strength, anaerobic power, and on-ice skating performance in division I men's hockey athletes. *J Strength Cond Res* 2010;24:1755-62.
16. Wang ZM, Heshka S, Pierson Jr RN, Heymsfield SB. Systematic organization of body composition methodology: An overview with emphasis on component-based methods. *Am J Clin Nutr* 1995;61:457-65.
17. Wang, Z, Pierson, RN, Heymsfield, SB. The five-level model: A new approach to organizing body composition. *Am J Clin Nutr* 1992;56:19-28.

18. Forbes GB, Gallup J, Hursh JB. Estimation of total body fat from potassium-40 content. *Science* 1961;133(3446):101-2.
19. Bruce A, Andersson M, Arvidsson B, Isaksson B. Body composition. Prediction of normal body potassium, body water and body fat in adults on the basis of body height, body weight and age. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:461-73.
20. Johnson JE, Hartsuck JM. Counting of ⁴²K by Cerenkov radiation. *Health Physics* 1969;16:755-65.
21. Moore FD, Oleson KH, McCurray JD, Parker HV, Ball MR, Boyden CM. Body cell mass and its supporting environment: Body composition in health and disease. WB Saunders. Philadelphia: 1963.
22. Siri WS. The gross composition of the body. En: *Advances in biological and medical physics* [Editores: Lawrence TH, Tobias CA]. Academic Press. New York: 1956. Pp 239-280.
23. Brozek J, Grande F, Anderson J, Keys A. Densitometric analysis of body composition: Revision of some quantitative assumptions. *Ann NY Acad Sci* 1963;110:113-40.
24. Wang Z, Shen W, Withers RT, Heymsfield SB. Multicomponent molecular level models of body composition analysis. En: *Human Body Composition* [Editores: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB]. Segunda Edición. Human Kinetics. Champaign Illinois: 2005. pp. 163-176.
25. Silva AM, Shen W, Wang Z, Aloia JF, Nelson ME, Heymsfield SB, Sardinha LB, Heshka S. Three-compartment model: Critical evaluation based on neutron activation analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(5):E962-E969.
26. Santana Porbén S, Borrás Espinosa A. Composición corporal. *Acta Médica Hospital "Hermanos Ameijeiras"* 2003;11:45-58.
27. Kvist H, Sjöström L, Tylén U. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: Technical considerations. *Int J Obesity* 1985;10:53-67.
28. Sjöström L. A computer-tomography based multicompartiment body composition technique and anthropometric predictions of lean body mass, total and subcutaneous adipose tissue. *Int J Obesity* 1991;15:19-30.
29. Sobol W, Rossner S, Hinson B, Hiltbrandt E, Karstaedt N, Stantag P; *et al.* Evaluation of a new magnetic resonance imaging method for quantitating adipose tissue areas. *Int J Obes* 1991;15:589-99.
30. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998;85:115-22.
31. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indices of abdominal visceral tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;74:460-8.
32. Pierson Jr RN, Wang J, Heymsfield SB, Russell-Aulet M, Mazariegos M, Tierney M, Smith R; *et al.* Measuring body fat: Calibrating the rulers. Intermethod comparisons in 389 normal Caucasian subjects. *Am J Physiol* 1991;261(1 Pt 1):E103-E108.
33. Kuperminc M. Ultrasound imaging: A promising method for assessment of body composition. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:928.
34. Reimers K, Reimers CD, Wagner S, Paetzke I, Pongratz DE. Skeletal muscle sonography: A correlative study of echogenicity and morphology. *J Ultrasound Med* 1993;12:73-7.
35. Pillen S, Van Keimpema M, Nievelstein RAJ, Verrrips AAD, Van Kruijsbergen-Raijmann W, Zwartz MJ. Skeletal muscle ultrasonography: Visual versus quantitative evaluation. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1315-21.

36. Cady EB, Gardener JE, Edwards RH. Ultrasonic tissue characterisation of skeletal muscle. *Eur J Clin Invest* 1983;13:469-73.
37. Leahy S, Toomey C, McCreesh K, O'Neill C, Jakeman P. Ultrasound measurement of subcutaneous adipose tissue thickness accurately predicts total and segmental body fat of young adults. *Ultrasound Medicine Biol* 2012;38:28-34.
38. Pineau JC, Lalys L, Bocquet M, Guihard-Costa AM, Polak M, Frelut ML, Peres G, Dabbas-Tyan M. Ultrasound measurement of total body fat in obese adolescents. *Ann Nutr Metab* 2010;56(1):36-44.
39. Holzhauer S, Zwijsen RM, Jaddoe VW, Boehm G, Moll HA, Mulder PG, Kleyburg-Linkers VA, Hofman A, Witteman JC. Sonographic assessment of abdominal fat distribution in infancy. *Eur J Epidemiol* 2009;24:521-9.
40. Ribeiro-Filho F, Faria NA, Kohlmann O, Ajzen S, Ribeiro BA, Zanella MT, Ferreira RGS. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. *Hypertension* 2001;38:713-7.
41. Cucchi E, Paiatti PM, Orena C, Pontiroli AE, Martino E, Paesano PL, Pozza G, Del Maschio. Is echography an adequate method for assessing the thickness of intra-abdominal fat? A comparison with computed tomography. *Radiol Med* 1997;94:329-34.
42. Bastow MD. Anthropometrics revisited. *Proc Nutr Soc* 1982;41:381-8.
43. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*. 1998; 14:296-310.
44. Berdasco Gómez A. Evaluación del estado nutricional del adulto mediante la antropometría. *RCAN Revista Cubana Aliment Nutr* 2002;16:146-52.
45. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: Nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *Am J Clin Nutr* 1973;26:912-5.
46. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
47. Berdasco Gómez A, del Sol JMR. Circunferencia del brazo como evaluadora del estado nutricional del adulto. *RCAN Revista Cubana Aliment Nutr* 1998;12:86-90.
48. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepúlveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. Appendicular skeletal muscle mass: Effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997;83:229-39.
49. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982;36:680-90.
50. Lohman, TG, Roche, AF, Martorell, R. Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books, Champaign, Illinois: 1988.
51. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60:709-23.
52. Durnin JVGA, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Brit J Nutr* 1967;21:681-9.
53. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: Measurements on 481 men and women aged from 17 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97.
54. Addo OY, Himes JH. Reference curves for triceps and subscapular skinfold thicknesses for US children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2010;91:635-42.

55. Jordán J. Desarrollo humano en Cuba. Editorial Científico-Técnica. La Habana: 1979.
56. Berdasco Gómez A, Romero del Sol J. Valores de pliegues grasos en adultos cubanos. I: Sexo masculino de 20 a 59 años. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 1989;3:327-41.
57. Esquivel Lauzurique M, Berdasco Gómez A, Gutiérrez Muñiz JA, Jiménez Hernández JM, Mesa Payán D, Posada Lima E, Romero del Sol JM, Rubén Quesada M, Silva Ayzaguer LC. Valores de pliegues grasos en niños y adolescentes cubanos (I): Pliegue tricípital. Rev Cubana Pediatría 1994;66(3):135-42.
58. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: The paradox between visceral and subcutaneous fat. Current Diabetes Reviews 2006;2:367-73.
59. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW; *et al.* Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Nat Acad Sci 2009;106:15430-5.
60. Garrow JS. Composition of the body. En: Human Nutrition and Dietetics (Editores: Garrow JS, James WPT). Novena Edición. Churchill Livingstone. Oxford: 1993.
61. Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, Heshka S, Lichtman S, Pierson RN. Chemical determination of human body density in vivo: Relevance to hydrodensitometry. Am J Clin Nutr 1989;50:1282-9.
62. Williams CA, Bale P. Bias and limits of agreement between hydrodensitometry, bioelectrical impedance and skinfold calipers measures of percentage body fat. Eur J Appl Physiol Occupat Physiol 1998;77:271-7.
63. Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. Med Sci Sports Exercise 1995;27:1692-7.
64. Dewit O, Fuller NJ, Fewtrell MS, Elia M, Wells JCK. Whole body air displacement plethysmography compared with hydrodensitometry for body composition analysis. Arch Dis Child 2000;82:159-64.
65. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: A review. Am J Clin Nutr 2002;75:453-67.
66. Levenhagen DK, Borel MJ, Welch DC, Piasecki JH, Piasecki DP, Chen KY, Flakoll PJ. A comparison of air displacement plethysmography with three other techniques to determine body fat in healthy adults. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999;23:293-9.
67. Prentice TC, Siri W, Berlin NI, Hyde GM, Parsons RJ, Joiner EE, Lawrence JH. Studies of total body water with tritium. J Clin Invest 1952;31:412-9.
68. Schoeller DA, Van Santen E, Peterson DW, Dietz W, Jaspán J, Klein PD. Total body water measurement in humans with ^{18}O and ^2H labeled water. Am J Clin Nutr 1980;33:2686-93.
69. Yanovski SZ, Heymsfield SB, Lukaski HC. Bioelectrical impedance analysis. Am J Clin Nutr 1996;64:387-532.
70. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: An update. Curr Op Clin Nutr Metabolic Care 2009;12:482-6.
71. Jaffrin MY, Morel H. Measurements of body composition in limbs and trunk using an eight contact electrodes impedance meter. Med Eng Phys 2009;31:1079-86.
72. Tyrrell VJ, Richards G, Hofman P, Gillies GF, Robinson E, Cutfield WS. Foot-to-foot bioelectrical impedance analysis: A valuable tool for the measurement of body composition in children. Int J Obes Related Metabolic Dis 2001;25:273-8.
73. Lintsi M, Kaarma H, Kull I. Comparison of hand-to-hand bioimpedance and anthropometry equations versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat percentage in 17–18-year-old conscripts. Clin Physiol Function Imaging 2004;24:85-90.

74. Bosy-Westphal A, Later W, Hitze B, Sato T, Kossel E, Glüer CC; *et al.* Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obesity Facts* 2008;1:319-24.
75. Fuller NJ, Laskey MA, Ellia M. Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. *Clin Physiol* 1992;12:253-66.
76. Wang Z, Heymsfield SB, Chen Z, Zhu S, Pierson RN. Estimation of percentage body fat by dual-energy x-ray absorptiometry: Evaluation by in vivo human elemental composition. *Phys Med Biol* 2010;55:2619-35.
77. Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone* 2010;46:336-41.
78. Li Ch, Ford ES, Zhao G, Balluz LS, Giles WH. Estimates of body composition with dual-energy X-ray absorptiometry in adults. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1457-65.
79. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:566-72.
80. Wood PS, Krüger PE, Grant CC. DEXA-assessed regional body composition changes in young female military soldiers following 12-weeks of periodised training. *Ergonomics* 2010;53:537-47.
81. Anderson J, Osborn SB, Tomlinson RWS, Newton D, Rundo J; *et al.* Neutron-activation analysis in man in vivo: A new technique in medical investigation. *Lancet* 1964;2:1201-5.
82. Cohn SH. In vivo neutron activation analysis: State of the arte and future prospects. *Med Phys* 1981;8:145-53.
83. Conway JM, Norris KH, Bodwell CE. A new approach for the estimation of body composition: Infrared interactance. *Am J Clinical Nutr* 1984;40:1123-30.
84. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
85. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1359-65.
86. Miller AT, Blyth CS. Estimation of lean body mass and body fat from basal oxygen consumption and creatinine excretion. *J Appl Physiol* 1952;5:73-8.
87. Bistrain BR, Blackburn GL, Sherman M, Scrimshaw NS. Therapeutic index of nutrition depletion in hospitalized patients. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:512-6.
88. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(Suppl 5):73S-78S.
89. Bleiler RE, Schedl HP. Creatinine excretion: Variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med* 1972;59:945-55.
90. Walker JB. Creatine: Biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzymol* 1979;50:177-24.
91. Krisko I, Walker JB. Influence of sex hormones on amidino-transpherase levels. Metabolic control of creatine biosynthesis. *Acta Endocrinol* 1966;53:655-62.
92. Crim MC, Calloway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: Urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. *J Nutr* 1975;105:428-38.
93. Crim MC, Calloway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: Creatine pool size and turnover in relation to creatine intake. *J Nutr* 1976;106:371-81.
94. Fitch CD, Lucy DD, Bomhofen JH, Dalrymple GV. Creatine metabolism in skeletal muscle: Creatine kinetics in man. *Neurology* 1968;18:32-42.

95. Gualano B, Ferreira DC, Sapienza MT, Seguro AC, Lancha Jr AH. Effect of short-term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney. *Am J Kidney Dis* 2010;55:e7-e9.
96. Burke DG, Smith-Palmer T, Holt LE, Head B, Chilibeck PD. The effect of 7 days of creatine supplementation on 24-hour urinary creatine excretion. *J Strength Cond Res* 2001;15:59-62.
97. Havenetidis K, Bourdas D. Creatine supplementation: Effects on urinary excretion and anaerobic performance. *J Sports Med Phys Fitness* 2003;43:347-55.
98. Turner WJ, Cohn S. Total body potassium and 24-hour creatinine excretion in healthy males. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:405-12.
99. Phipps WR, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS. Effect of the menstrual cycle on creatinine clearance in normally cycling women. *Obstet Gynecol* 1998;92:585-8.
100. Geiger JW, Long CL, Sills LM, Blakemore WS. Creatine, creatinine, and urinary nitrogen excretion in traumatized males. *Fed Proc* 1981;40:852.
101. Threlfall CI, Stoner HM, Galasko CSB. Patterns in the excretion of muscle markers after trauma and orthopedic surgery. *J Trauma* 1981;21:140-7.
102. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, Stoddard GJ, Pappas LM, Cheung AK. Creatinine production, nutrition and glomerular filtration rate estimation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1000-5.
103. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers DB. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
104. Dahl RE. Adolescent brain development: A period of vulnerabilities and opportunities [Keynote address]. *Ann NY Acad Sci* 2004;1021:1.
105. Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann NY Acad Sci* 2004;1021:77.
106. Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291.
107. Marshall W, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13.
108. Buck Louis GM, Gray Jr LE, Marcus M; *et al.* Environmental factors and puberty timing: Expert panel research needs. *Pediatrics* 2008;121(Suppl 3):S192.
109. Rosenfield, RL, Lipton, RB, Drum, ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84.
110. He C, Kraft, P, Chen C; *et al.* Genome-wide association studies identify *loci* associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet* 2009;41:724.
111. Sulem P, Gudbjartsson DF, Rafnar T; *et al.* Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat Genet* 2009;41:734.
112. Perry JR, Stolk L, Franceschini N; *et al.* Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat Genet* 2009;41:648.
113. Ong KK, Elks CE, Li S; *et al.* Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet* 2009;41:729.
114. Seminara SB, Crowley Jr WF. Kisspeptin and GPR54: Discovery of a novel pathway in reproduction. *J Neuroendocrinol* 2008;20:727.
115. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: Results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147:753.

116. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: Results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003;111:844.
117. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutr Rev* 2010;68:375-88.
118. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 2001; 26:78.
119. Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:56.
120. Joseph C, Kenny AM, Taxel P; *et al.* Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med* 2005;26:181.
121. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: The MINOS study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:496.
122. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A; *et al.* Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M436.
123. Wittert GA, Chapman IM, Haren MT; *et al.* Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:618.
124. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR; *et al.* Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 2006;20:768.
125. Kyle UG, Morabia A, Schutz Y, Pichard C. Sedentarism affects body fat mass index and fat-free mass index in adults aged 18 to 98 years. *Nutrition* 2004;20:255.
126. Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF; *et al.* Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: The Hertfordshire cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:84.
127. Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ; *et al.* Appetite assessment: Simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1074.
128. Keller HH, Goy R, Kane SL. Validity and reliability of SCREEN II (Seniors in the community: Risk evaluation for eating and nutrition, Version II). *Eur J Clin Nutr* 2005; 59:1149.
129. Stratton RJ, King CL, Stroud MA; *et al.* 'Malnutrition Universal Screening Tool' predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr* 2006;95:325.
130. Evans WJ, Morley JE, Argiles J; *et al.* Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008; 27:793.
131. Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:56.
132. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:496.