



# Menoguía

**Productos Naturales  
y Síndrome Metabólico**

***Este documento debe ser citado como:*** Navarro MC, Allué J, Alonso MJ, Llaneza P, Losa F, Cornellana MJ, Bachiller I, Beltrán E, Vanaclocha B, Sánchez Borrego R. *Productos Naturales y Síndrome Metabólico*. MenoGuía AEEM. Primera edición: Junio 2016. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2016. ISBN: 978-84-943222-2-8

Primera edición: Junio 2016

ISBN: 978-84-943222-2-8

Edición, realización y producción:  
aureagràfic, s.l. (Tel.: 93 330 49 00)

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida de ningún modo ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o xerocopia, sin permiso previo.

## Productos Naturales y Síndrome Metabólico

### ■ Editor invitado

M.<sup>a</sup> Concepción Navarro Moll, *Granada*

### ■ Autores

Josep Allué Creus, *Barcelona*

María José Alonso Osorio, *Barcelona*

Plácido Llana Coto, *Oviedo*

Fernando Losa Domínguez, *Barcelona*

María Jesús Cornellana Puigarnau, *Barcelona*

Ignacio Bachiller Rodríguez, *Oviedo*

Estanislao Beltrán Montalbán, *Granada*

### ■ Revisores

Rafael Sánchez Borrego, *Barcelona*

Bernat Vanaclocha Vanaclocha, *Valencia*



### Alcance de las Guías

La población objetivo de estas recomendaciones son las mujeres en la edad adulta.

Para las mujeres con condiciones médicas que puedan tener consecuencias adversas de cualquier aparato o sistema, la evaluación de riesgos y consideraciones del tratamiento son complejas y a menudo se benefician de la consulta con un especialista.

Los umbrales terapéuticos propuestos en estos algoritmos son de orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la valoración de cada uno de los factores de la paciente, incluyendo sus preferencias, las enfermedades concomitantes, y otras fuentes de posible sub- o sobre-estimación del riesgo. La decisión de tratar debe hacerse sobre una base individual, caso por caso.

La *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)* considera apropiado elaborar sus propias recomendaciones basado en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) <http://cebgrade.mcmaster.ca/> para elaborar guías de práctica clínica (GPC) y clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	DISEÑO DE ESTUDIO	DISMINUIR GRADO SI*	AUMENTAR GRADO SI*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio.	Evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1).
Moderada		Inconsistencia importante (-1). Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa.	Evidencia de una muy fuerte asociación: RR > 5 o < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2).
Baja	Estudio observacional	Datos escasos o imprecisos (-1).	Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1).
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1).	Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1).

Criterios GRADE. Estimación del grado de la recomendación.

GRADO DE RECOMENDACIÓN		
1A	Fuerte recomendación.	Evidencia de alta calidad
1B	Fuerte recomendación.	Evidencia de moderada calidad
1C	Fuerte recomendación.	Evidencia de baja calidad
2A	Débil recomendación.	Evidencia de alta calidad
2B	Débil recomendación.	Evidencia de moderada calidad
2C	Débil recomendación.	Evidencia de baja calidad

La información sobre GRADE y sus publicaciones están disponibles en <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Tomado de: The GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Serv Res 2004; 4:38.

# Índice

Introducción .....	5
Síndrome Metabólico .....	7
Criterios Diagnósticos .....	8
Medidas higiénico-dietéticas y productos naturales en el SMet .....	10
Prebióticos, fibra dietética, probióticos y simbióticos .....	10
Polifenoles .....	16
Olivo .....	16
Arándano americano ( <i>cranberry</i> ) .....	16
Hibisco .....	16
Té .....	17
Café .....	18
Cacao .....	18
Granado .....	19
Plantas con isoflavonas .....	20
Canela .....	21
Levadura de arroz rojo ( <i>Monascus purpureus</i> ) .....	23
Ácidos grasos poliinsaturados .....	25
Fitosteroles y fitostanoles .....	27
Plantas con derivados azufrados .....	29
Ajo .....	29
Brócoli .....	30
Melatonina .....	31
Coenzima Q10 (Ubiquinol) .....	33
Chitosán .....	37
Berberina .....	38
<i>Caralluma adscendens</i> .....	39
Intervenciones dietéticas .....	40
Sumario y recomendaciones .....	43
Bibliografía .....	50
Glosario .....	57
Información para las mujeres .....	59



# Introducción

La prevalencia del síndrome metabólico (SMet) en la mujer madura, consecuencia de factores como el paso de los años, el abandono en muchos casos de una dieta equilibrada acorde con la edad, el sedentarismo y la llegada de la menopausia, hace indispensable la toma de medidas que permitan prevenir esta situación y/o disminuir los riesgos que implica.

Por ello, para el manejo del SMet es esencial considerar los cambios en el estilo de vida ajustándose a una dieta saludable e incrementando el ejercicio físico, a la vez que se intenta regular las diferentes alteraciones metabólicas.

Todos estos aspectos, así como la utilización de diversas plantas medicinales, sus principios activos y otros productos de origen natural para el control del SMet, son considerados a lo largo de esta menoguía.



# Síndrome metabólico

## Definición

El término síndrome metabólico (SMet), surgió hace 30 años para definir una agrupación no casual de factores de origen metabólico, frecuentemente observados en la práctica clínica: obesidad abdominal, dislipemia, glucemia elevada y presión arterial elevada. Pocos conceptos clínicos han sido tan controvertidos durante los últimos 20 años.

Actualmente, se considera al SMet como un conjunto de alteraciones fisiológicas, bioquímicas, clínicas y metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y la mortalidad por todas las causas.

## Prevalencia

La prevalencia de SMet en España supera el 30% de la población adulta, y predomina en varones hasta la edad de 55 años y en las mujeres a partir de los 65. A partir de los 65 años, la prevalencia no aumenta en los varones, pero continúa aumentando en las mujeres hasta superar significativamente la prevalencia masculina en las últimas décadas de la vida. Es difícil no relacionar esta evolución con la protección estrogénica del género femenino durante la etapa fértil, que desaparece a partir de la menopausia y que, junto con los cambios lipídicos

que ocurren en esa etapa, lleva al aumento de la enfermedad cardiovascular en la mujer.

- El estudio DARIOS ha mostrado el avance de la obesidad y la DM en España durante esta década respecto a las precedentes.

Tal epidemia trae consigo un incremento de SMet, pero no todos los individuos con este síndrome presentan la misma combinación de criterios diagnósticos, y se ha comprobado que el riesgo de enfermedad cardiovascular es diferente según cuál sea la combinación.

## Criterios diagnósticos

Aunque existen diversos criterios para su diagnóstico, en el año 2009, diversas sociedades científicas establecieron un consenso en el que se aconseja establecer el diagnóstico de SMet cuando se detectan tres o más de los criterios que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico.

Parámetro	Puntos de corte
Circunferencia de cintura	102 cm en varones 88 cm en mujeres
TG plasmáticos	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
c-HDL	< 40 mg dl (1,0 mmol/L) en varones < 50 mg/dl (1,3 mmol/L) en mujeres
Presión arterial	
Sistólica	≥ 130 mmHg
Diastólica	≥ 85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥ 100 mg/dL

c-HDL, lipoproteínas de alta densidad del colesterol; TG, triglicéridos;

### MENOPAUSIA Y SÍNDROME METABÓLICO

Desde un punto de vista científico, resulta difícil valorar si la tendencia a ganar peso después de que cesan las menstruaciones obedece a los cambios hormonales o a otros factores como el envejecimiento o los cambios en el estilo de vida.

- En un estudio longitudinal que incluyó más de tres mil mujeres entre 42 y 52 años seguidas durante un período de 3 años alrededor de la menopausia, se observó un incremento medio de unos 2,1 kg, pero este incremento no se relacionó con los cambios hormonales de la menopausia.
- Por el contrario, en otro estudio longitudinal con 9 años de seguimiento, se registró que los cambios hormonales, algunas enfermedades crónicas, la escasa actividad física, la raza y la edad sí estaban asociadas con el incremento del peso y que el índice de andrógenos libres o la disminución de la SHBG se comportaban como predictores de obesidad.
- En una revisión de los estudios realizados en mujeres jóvenes que padecían una insuficiencia ovárica primaria (IOP) se encontró que no existían evidencias de aumento de peso tras el cese de la función ovárica y que incluso, estas mujeres tienden a ser más delgadas que las mujeres que mantienen la actividad hormonal.

Existe una tendencia al aumento del peso alrededor de la menopausia que parece estar más en relación con

el proceso de envejecimiento que con los cambios hormonales.

Sin embargo, los cambios hormonales de la menopausia sí parecen ocasionar modificaciones en la composición corporal y en la distribución de la grasa en el organismo. Así, cuando se consideraban pacientes con IOP secundaria a un Síndrome de Turner se objetivaba una mayor proporción de grasa visceral respecto al tejido adiposo subcutáneo y un incremento de los lípidos intracelulares que se relacionaban con el déficit de estrógenos.

- En un estudio longitudinal en mujeres entre 42 y 52 años que eran premenopáusicas o se encontraban en la perimenopausia temprana al inicio del estudio, se constató un incremento de la masa grasa de 3,4 kg y una disminución de la masa muscular de 0,23 kg, con un aumento de la circunferencia abdominal a lo largo de 6 años de duración del estudio.
- Además, en otro estudio longitudinal en mujeres que no eran obesas, se apreció un aumento de la masa grasa total, de la masa grasa troncular y de la grasa visceral a lo largo de la transición menopáusica.

En general, la mayoría de los estudios comunican una tendencia a adoptar un patrón androide de distribución de la grasa después de la menopausia.

Este aumento de la grasa a nivel abdominal puede explicarse por diversos mecanismos. Por ejemplo, cuando

se evalúa la relación entre la testosterona biodisponible y la grasa visceral en mujeres de mediana edad a través de varias etapas de la transición menopáusica, la testosterona biodisponible se relaciona mejor que el estradiol con la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG) y se asocia con la grasa visceral de forma positiva, incluso después de ajustar los datos por edad.

- En un estudio transversal en una amplia muestra de mujeres sanas de mediana edad incluidas en el estudio SWAN se encontró una asociación negativa de la testosterona con la adiponectina de alto peso molecular y con el receptor de leptina (sOB-R), y una asociación positiva entre la testosterona y la leptina que es una citocina producida por los adipocitos.

Existía también una relación entre las adipocinas y la SHBG, de forma que los valores bajos de SHBG se asocian a perfiles menos favorables de adipocinas y parecen contribuir al acúmulo de grasa a nivel abdominal en las mujeres de mediana edad.

En definitiva, la acumulación de grasa a nivel troncular y visceral tras la menopausia parece estar relacionada con la disminución de la SHBG y con el cambio en la relación estrógenos/andrógenos.

Este aumento de grasa a nivel central suele asociarse a cambios en la homeostasis de la glucosa, en el perfil lipídico y en la tensión arterial constituyendo la base del denominado SMet. Las diferencias étnicas o raciales en la prevalencia del SMet así como algunos estudios familiares y de gemelos sugieren un cierto componente genético. Así, se han sugerido diversos grados de heredabilidad para cada uno de los componentes del síndrome y diversos estudios con muestras amplias de pacientes de diferentes grupos étnicos han encontrado que modificaciones en el cromosoma 3 y en el cromosoma 2 podrían relacionarse con muchos de los cambios metabólicos observados. También se han registrado cambios en diversos polimorfismos (SNPs) y en microRNAs reguladores de la transcripción y la expresión postranscripcional. El papel de la epigenética también ha sido estudiado ya que se ha demostrado que juega un papel muy

importante en la patofisiología del SMet, señalándose las consecuencias a largo plazo de la exposición intraútero a un ambiente nutricional adverso o de hiperglicemia. Finalmente, se han asociado también con el SMet alteraciones en los patrones de metilación de algunos genes "reloj" implicados en la regulación del ritmo circadiano. Además del papel de estas alteraciones hormonales y genéticas, la dieta y el sedentarismo constituyen el factor clave para el desarrollo del SMet cuyas consecuencias son bien conocidas. En efecto, la obesidad es un factor determinante en el desarrollo de incontinencia urinaria, demencia, algunos tipos de cáncer (de endometrio, mama y colon) y desórdenes músculoesqueléticos y especialmente osteoarticulares. Así mismo, la obesidad tiene consecuencias psicosociales importantes y en la sexualidad de muchas de las mujeres que la padecen, afectando a la calidad de vida. Pero, además, se conoce que las mujeres que padecen un SMet presentan un estado protrombótico y proinflamatorio que multiplica por dos el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y multiplica por cinco el riesgo de desarrollar una diabetes mellitus en los siguientes 5 o 10 años.

Tras la menopausia, los cambios hormonales también pueden agravar muchas de esas patologías o incrementar el riesgo de padecerlas, a la vez que cabría esperar un aumento de la prevalencia del SMet por las razones expuestas anteriormente.

- En este sentido, el estudio SWAN corroboró un aumento de mujeres con SMet durante la transición menopáusica que se relacionó con una progresiva preponderancia de la testosterona en el medio hormonal y en diversos estudios transversales también se encontró que los cambios en la SHBG y la testosterona favorecían el desarrollo del SMet en las mujeres posmenopáusicas.

En resumen, la prevalencia del SMet aumenta después de la menopausia asociada a la preponderancia de la testosterona asociándose a un estado protrombótico y proinflamatorio que incrementa el riesgo cardiovascular y de diabetes mellitus.

# Medidas higiénico-dietéticas y productos naturales en el SMet

## Prebióticos, fibra dietética, probióticos y simbióticos

Existe evidencia de la relación entre la alteración de la microbiota intestinal y el síndrome metabólico.

Se estima que la población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas, siendo el número de células bacterianas 10 veces superior al número de células somáticas. La microbiota intestinal alcanza un peso cercano a 1,5 kg, y está compuesta en su mayoría por gérmenes gram + y anaerobios; son únicos para cada individuo, con una importante variabilidad entre las personas y muy estables después del primer año de la vida.

Las secreciones de ácido, bilis y enzimas pancreáticas destruyen buena parte de los microorganismos ingeridos y la actividad peristáltica impide una colonización estable en el intestino delgado. En el colon, el tiempo de tránsito es lento (2-4 días), lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas. El intestino humano es uno de los ecosistemas

más densamente poblados de la tierra, siendo el colon el órgano con mayor población, donde los recuentos de bacterias alcanzan densidades de miles de millones de bacterias por gramo de contenido. Más del 90% de estas bacterias son Bacteroides y Firmicutes, siendo las predominantes *Bacteroidetes*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*.

Mediante el estudio de la diversidad del microbioma intestinal con la lectura del genoma se han podido establecer tres grupos bacterianos en adultos jóvenes, donde la composición fecal es estable en el tiempo, identificándose géneros comunes y las vías metabólicas características de cada enterotipo:

- *Firmicutes* (40%),
- *Bacteroidetes* (20%) y
- *Actinobacteria* (5%), seguidos de otros grupos de baja presencia.

Cada enterotipo tiene vías diferentes para la obtención de nutrientes en el tracto digestivo, proporcionando al metabolismo de carbohidratos y proteínas una mejor asimilación

Tabla 2. Principales géneros bacterianos en el Microbioma humano, clasificados por grandes grupos (Phyla).

Grupo <i>Firmicutes</i>	Grupo <i>Bacteroidetes</i>	Grupo <i>Actinobacteria</i>
<i>Faecalibacterium</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Alistipes</i>	<i>Collinsella</i>
<i>Roseburia</i>	<i>Parabacteroides</i>	<i>Eggerthella</i>
<i>Ruminococcus</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Gordonibacter</i>

por el enterocito, además de sintetizar vitaminas, presentando características propias en cuanto a requerimientos nutricionales y a los subproductos que sintetizan y son utilizables por el huésped.

Se han identificado tres funciones primarias de la microbiota intestinal:

- **Funciones de nutrición y metabolismo**, como resultado de la actividad bioquímica de la microbiota, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon.
- **Funciones de protección**, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno.
- **Funciones tróficas** sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune.

La microbiota es uno de los factores ambientales involucrados en el control del peso corporal y la homeostasis energética. Diversos estudios establecen una relación causal con la obesidad y el SMet, siendo el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales con los cambios en los hábitos alimenticios que conducen a un aumento de la ingesta de grasa y la disminución de la fibra dietética.

Existe evidencia del papel crucial de la microbiota intestinal en la obtención de energía y por lo tanto en la obesidad, asociada a una menor diversidad bacteriana, actividad meta-

bólica reducida y modificación en la composición de la microbiota intestinal. En un individuo sano, la microbiota intestinal se compone básicamente de *Firmicutes* (60-80%) y *Bacteroidetes* (20-40%). La composición de esta microbiota se ve influenciada por la dieta del huésped, ya que los diferentes compuestos de la misma y su proporción promueven el crecimiento de un tipo bacteriano u otro. Así, las dietas ricas en grasa disminuyen la proporción *Bacteroidetes/Firmicutes*, donde *Firmicutes* se asocia a un aumento del almacenamiento de grasa, favoreciendo de este modo la obesidad y la reducción de bifidobacterias, lo cual determina un aumento de la permeabilidad intestinal con aumento de lipopolisacárido plasmático e incremento de la endotoxemia metabólica, factor desencadenante de inflamación sistémica crónica, con un aumento de citocinas proinflamatorias, afectando negativamente a la tolerancia de la glucosa y conduciendo a la resistencia a la insulina y al aumento de peso corporal. Al efectuar dieta y producirse pérdida de peso, los *Bacteroidetes* aumentan desde un 3% a un 15% y los *Firmicutes* disminuyen, efecto que también se produce tras la realización de un *bypass* gástrico. Por otra parte, cifras elevadas de *Akkermansia muciniphila* están asociadas con reducción del peso corporal, el desarrollo de la masa grasa y la hiperglucemia en ayunas, restaurando la función de barrera del intestino con la consiguiente contribución a la normalización del metabolismo del tejido adiposo y de la endotoxemia metabólica, la cual produce una disregulación en el proceso inflamatorio y provoca un aumento de peso corporal y la diabetes.

La presencia en la dieta de carbohidratos (CH) fermentables por bacterias (prebióticos

y fibra dietética) promueve la proliferación de bifidobacterias; por lo tanto, dietas altas en grasas y bajas en fibra se pueden relacionar con niveles bajos de *Bifidobacterium* y *Bacteroidetes* en el intestino. Además, la microbiota puede influenciar directamente la expresión de ciertos genes que favorecen el reservorio de energía en los adipocitos, afectando la síntesis de vitaminas e incluso el metabolismo de xenobióticos y lípidos, correlacionándose con otros factores del SMet, como la hipercolesterolemia.

La microbiota intestinal es un factor ambiental importante que afecta a la obtención de energía de la dieta y el almacenamiento en el hospedador a través de un mecanismo multifactorial que regula el metabolismo.

- Así, los cambios en la microbiota intestinal provocados por las dietas occidentales pueden funcionar como un factor de “medio ambiente” que afecta a la predisposición al almacenamiento de energía y la obesidad. Modulando la microbiota hacia el aumento de la expresión y actividad de *factor adiposo inducido por ayuno* (Fasting-Induced Adipose Factor, FIAF), que actúa como mediador de la regulación microbiana del almacenamiento de grasa y energía, se podría evitar la obesidad.
- Una segunda vía que influye en el almacenamiento de energía está relacionada con la extracción de ésta a partir de los nutrientes que escapan a la digestión, tales como complejos polisacáridos de plantas, los cuales son fermentados por las bacterias colónicas en monosacáridos, que al no poder ser absorbidos por la mucosa del colon, son degradados a ácidos grasos de cadena corta (AGPI-CC), como acetato, propionato y butirato, lo que representa una importante fuente de energía. Además de suministrar la energía al enterocito en un 70%-80% con AGPI-CC, particularmente butirato, el propionato es en gran medida absorbido por el hígado para la gluconeogénesis, liponeogénesis y síntesis proteica.

El “microbioma intestinal obeso” dispone de una mayor eficacia en la extracción de energía, quedando una menor cantidad de la misma en las heces y mayores niveles de ácidos grasos de cadena corta en el ciego.

Una de las principales estrategias naturales de actuación sobre la microbiota intestinal en pacientes diagnosticados de SMet, consiste en el empleo de probióticos, prebióticos y fibra dietética.

## ■ Probióticos

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del hospedador”.

Las cepas probióticas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado mejorar la obesidad, la inflamación y las complicaciones metabólicas asociadas a través de varios mecanismos que incluyen la inhibición de la adherencia de patógenos a la mucosa intestinal, estabilización de la estructura de la comunidad microbiana y mejoras en la integridad de la mucosa y la función de barrera por enfermedad, lesión o estrés.

Las preparaciones probióticas que contienen cepas de *Bifidobacterium* solos o en combinación con otras bacterias, *Bifidobacterium* spp., *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus gasseri* BNR17 y SBT2055 (LG2055) y *Lactobacillus plantarum* han sido probados en estudios clínicos, en los que se ha observado una disminución significativa en el peso corporal, IMC, así como en la grasa visceral y subcutánea, que puede estar ligado a la disminución de la absorción de grasa en relación con el grupo de control, siendo estos efectos específicos para cada cepa.

Los probióticos son relativamente seguros y como contraindicación estarían los pacientes inmunodeprimidos.

Tabla 3. Ensayos clínicos de Probióticos en Trastornos Metabólicos.

Sujetos estudiados	Probiótico	Tiempo	Principales efectos
Con sobrepeso	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	12 semanas	↓ peso corporal, visceral y área de la grasa subcutánea, IMC, circunferencia de cintura y cadera, ↑ adiponectina sérica
Mayor adiposidad abdominal	<i>L. gasseri</i> SBT2055	12 semanas	↓ peso corporal, área grasa visceral, IMC, circunferencia cintura-cadera, la masa grasa corporal
Mujeres posmenopáusicas con SMet	<i>L. plantarum</i>	90 días	↓ glucosa sérica y niveles de homocisteína
Pacientes con hipercolesterolemia (Cochrane 2015)	<i>L. acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i>	6 semanas	↓ c-LDL y ↑ c-HDL Sin efecto sobre TG y niveles glucosa
Mujeres embarazadas con diabetes gestacional (Cochrane 2015)	<i>L. salivarius</i> UCC118	4-6 semanas	↓C total ↓ c-LDL, ↑ c-HDL
Adultos con hipercolesterolemia (Cochrane 2012)	<i>L. reuteri</i> NCIMB 30242,	6 semanas	↓ apoB-100 ↓C total y ↓c-LDL, ↑ c-HDL

## Prebióticos y fibra dietética

Un prebiótico dietético es un ingrediente selectivamente fermentado que da lugar a cambios específicos en la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal, confiriéndole de este modo efectos beneficiosos sobre la salud del huésped. Se trata de sustancias no alterables, ni hidrolizables, ni absorbibles durante su tránsito por el tracto digestivo superior (estómago e intestino delgado). Debe ser un sustrato fermentable por un grupo o grupos de bacterias comensales del colon. Además su fermentación debe ser selectiva, estimulando el crecimiento y/o la actividad de bacterias intestinales asociadas a efectos saludables para el anfitrión.

La fibra dietética o alimentaria se define como la parte comestible de las plantas que es resistente a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso. Desde un punto de vista químico es la suma de lignina y polisacáridos no amiláceos de la fibra.

Los sustratos más aceptados como prebióticos incluyen la inulina, fructooligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS) y lactulosa, de origen sintético esta última.

Desde una perspectiva nutricional, se entiende el concepto de fibra como aquel término que hace referencia a diversos carbohidratos y la lignina, que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivos humanos pero que pueden ser fermentadas por la microbiota colónica y/o excretadas parcialmente por las heces. Los principales componentes de la fibra son:

- **Polisacáridos no amiláceos**, entre los que se encuentran la inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), mucílagos, gomas, pectinas y hemicelulosas.
- **Almidón resistente**: es la suma de almidón y de los productos procedentes de la degradación del almidón que no son digeridos en el intestino delgado de los individuos sanos. Son también fermentados en el colon.
- **Lignina**: comprende un grupo de compuestos polifenólicos de diversos pesos moleculares. Contribuye a dar rigidez a la pared celular de las plantas.

Los prebióticos no sólo promueven el crecimiento de bacterias específicas, sino que también inhiben el crecimiento de otras, a la vez que estimulan la producción de AGCC que pueden modular la secreción de péptidos

intestinales. Se han demostrado y confirmado en distintos ECA diversas funciones de los prebióticos y de algunas fibras dietéticas que pueden contribuir a su actividad frente a la obesidad.

- Efecto “saciante” (aumento del péptido intestinal GLP-1 y PYY), implicados en el metabolismo de la glucosa y homeostasis energética. Reducción de la grelina (disminuyendo la ingesta de alimentos a través de efectos en hipotálamo y tronco encefálico).
- Reducción LPS plasmático.
- Aumento producción de GLP-2.
- Mejora de la función de barrera de la mucosa (disminución de la permeabilidad intestinal).
- Modulación de la secreción de insulina a través de la incretina y la motilidad gastrointestinal.
- Aumento de bifidobacterias.
- Aumento en la producción de AGCC.

El riesgo metabólico en mujeres obesas disminuye con la ingesta diaria de 6 gramos al día de prebióticos.

Desde el punto de vista de la capacidad de fermentación en el colon, las pectinas, gomas, inulina, FOS y algunos almidones resistentes, serían fibras con un alto grado de fermentación, mientras que las hemicelulosas, celulosa y lignina, son escasamente fermentables, siendo excretadas por las heces en un 80 al 90% de su contenido en la dieta. El proceso de fermentación de la fibra en el colon es fundamental, ya que gracias a él se produce el mantenimiento y el desarrollo de la microbiota, así como de las células epiteliales. Como resultado de esta fermentación bacteriana, se produce hidrógeno, dióxido de carbono, metano y AGCC (acético, propiónico y butírico) en una proporción molar casi constante (60:25:20). Produce energía y su

valor oscila entre 1 y 2, 5 Kcal/g, por lo que el valor energético de la fibra depende de su grado de fermentabilidad. Los AGCC producidos actúan como reguladores de la ingesta energética y su metabolismo. Son los únicos ligandos conocidos para los receptores acoplados a proteínas G (GPR41 y GPR43), que se expresan en diversos tipos de células gastrointestinales y estimulan la secreción de péptido YY y GLP-1, involucrados en la regulación de la *ingesta* y el *gasto energético*. Ahora bien, no todos los prebióticos y fibras producen la misma cantidad de AGCC, de forma que un determinado prebiótico o una fibra pueden provocar cambios selectivos de ciertos grupos bacterianos, pero con variaciones individuales, afectando el equilibrio natural. Por lo tanto, promocionar una mayor diversidad bacteriana se lleva a cabo proporcionando sustratos complejos o múltiples.

Así, la **insulina** y los **FOS** estimulan sobre todo las bifidobacterias y los lactobacilos, además de favorecer una reducción en la ganancia ponderal y mejorar la homeostasis de la glucosa y el estatus inflamatorio relacionados con la obesidad y endotoxemia metabólica; a dosis comprendidas entre 10-16 g/día favorecen la reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad. Como efectos adversos se han descrito la flatulencia abdominal y aumento del peristaltismo. Solo se ha reportado un efecto más severo (diarrea, distensión abdominal severa, flatulencia y náuseas) en el grupo de FOS a dosis de 0,29 g/kg de peso corporal por día.

El **almidón resistente** estimula las bacterias productoras de ácido butírico (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp), optimizando el metabolismo de los colonocitos y aumentando la síntesis de mucina a la vez que favorece la función de barrera de la mucosa intestinal. modula la inflamación y mejora la resistencia a la insulina en mujeres con DM II.

El **alginato**, polisacárido gelificante extraído de algas pardas marinas, tiene efecto saciante, además de retrasar el vaciado gástrico, aumen-

Tabla 4. Prebióticos y Fibra dietética en Trastornos Metabólicos (ECA).

Sujetos estudiados	Probiótico	Tiempo	Principales efectos
Pacientes con sobrepeso	12 g $\beta$ -glucano	8 semanas	↓ peso corporal, ↓C total ↓ c-LDL y ↑ c-HDL
Con DM II	zaragatona y goma guar	6 semanas	↓ glucosa posprandial ↓ Insulina
Pacientes con sobrepeso y DM II	Arabinoxilano 15 g diarios	6 semanas	↓ glucosa posprandial ↓ Insulina ↓ TG
Metaanálisis (26 ensayos) (Cochrane 2014)	Inulina, FOS y GOS	De 1 a 28 semanas	↑ saciedad ↓ glucosa posprandial ↓ Insulina
Metaanálisis 28 EAC Hipercolesterolemia 2014	≥ 3 gramos $\beta$ -glucano	2-12 semanas	↓C total ↓ c-LDL
Metaanálisis (13 estudios) (Cochrane 2015)	Varias cepas de probióticos + distintos simbióticos	Diferentes tiempos	↓ C total ↓c-LDL y ↑ c-HDL ↓ Resistencia Insulina ↓ Glucosa sérica, ↓ TG

tar la viscosidad de la digestión y disminuir la absorción de nutrientes en el intestino delgado tras la formación de gel de alginato. Suplementado durante 12 semanas a una dosis de 16 g/día, mejora la pérdida de peso en obesos. Tiene una influencia beneficiosa sobre la absorción de glucosa postprandial y la respuesta a la insulina.

La **Goma Guar** es un tipo de fibra dietética soluble en agua, que por su carácter insípido puede añadirse fácilmente a cualquier componente de la dieta; mejora los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM II, empleado durante 6 semanas.

La suplementación dietética durante 6 semanas con 6 g/día de *Psyllium* mejora la distribución de la grasa y el perfil lipídico en adolescentes varones de riesgo, siendo destacable el descenso de C total.

Los  **$\beta$ -glucanos**, fibras solubles procedentes de hongos, avena y cebada, aumentan el número de bacterias como *Roseburia* spp, y se asocian con una reducción de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad por efecto saciante, además de disminuir los niveles de C total y la glucemia postprandial.

Los **arabinoxilanos** procedentes de trigo restauran el número de *Bacteroides/Prevotella* spp y aumentan notablemente *Roseburia* spp.

## Simbióticos

Además de los ensayos que han tenido como objeto el establecimiento de forma individualizada de los posibles beneficios en el SMet de los prebióticos, fibra dietética y probióticos, se dispone de dos ensayos recientes en los que se ha procedido al estudio de la actuación sobre el citado síndrome de la administración conjunta de probióticos de origen humano y FOS.

- En el primero de ellos, de 28 semanas de duración, en el que participaron pacientes adultos diagnosticados de SMet, se ha podido observar que la administración de un preparado que contenía siete cepas distintas de probióticos + FOS, originó una disminución de la resistencia a la insulina y de los niveles de glucosa en ayunas, junto con un descenso significativo en las concentraciones plasmáticas de TG y c-LDL, e incremento de los valores de c-HDL.
- En el segundo ensayo (t = 8 semanas), la banda etaria de los participantes estuvo comprendida entre 6-18 años, a los que se administró al igual que en el caso anterior siete cepas de probióticos + FOS. Al final de la experiencia, en el grupo tratado se observó un descenso en IMC, circunferencia de cintura y *ratio* cintura/cadera, con descensos significativos en TG, C total y c-LDL.

## Polifenoles

Los polifenoles corresponden a un amplio grupo de compuestos de origen vegetal, para los cuales han sido demostradas distintas acciones farmacológicas. Están caracterizados por la presencia de una o más agrupaciones hidroxílicas de tipo fenólico.

Dentro de la categoría de los polifenoles se incluyen distintos tipos tales como ácidos fenoles, flavonoides, isoflavonoides, antocianidinas y proantocianidinas, derivados del ácido gálico, lignanos, estilbenos, etc.

### ■ Olivo

Las hojas de olivo (*Olea europaea*) han sido empleadas desde antiguo en el tratamiento de la diabetes tipo II, si bien son escasos los datos experimentales existentes sobre su actuación en la homeostasis de la glucosa.

- En un ensayo clínico en el que se procedió a suplementar la dieta diaria de los participantes ( $n = 46$ ,  $IMC = 28 \pm 2 \text{ kg/m}^2$ ) con polifenoles de la hoja de olivo (51,1 mg de oleuropeína y 9,7 mg de hidroxitirosol) durante un periodo de 12 semanas, mejoró de forma significativa tanto la resistencia a la insulina como la capacidad secretora de las células pancreáticas.
- El efecto del olivo sobre la presión arterial y el perfil lipídico ha sido estudiado en un ensayo a doble ciego, aleatorizado en el que se comparó la eficacia de un extracto de olivo (EFLA<sup>®</sup> 943), a dosis de 500 mg/día frente a Captopril<sup>®</sup>. En ambos grupos se apreció un descenso significativo de la presión arterial, que en el grupo del olivo estuvo acompañado de una disminución de los TG. Esta actuación de los polifenoles del olivo sobre la presión arterial parece implicar un antagonismo de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ .

Por otra parte es de destacar la potente actividad antioxidante de los polifenoles presentes en la hoja de olivo.

### ■ Arándano americano (*cranberry*)

El zumo de arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*), cuyas antocianidinas se comportan como antimicrobianas en distintas condiciones infecciosas (cistitis, placa dental, úlcera gastroduodenal), parece ejercer un efecto positivo sobre distintos factores de riesgo cardiovascular, tal y como se ha podido observar en estudios sobre humanos. El zumo de *V. macrocarpon* ha mostrado mejorar el status oxidativo, la dislipemia y los valores de los marcadores de la inflamación, tanto en sujetos sanos, como en los afectados de diabetes tipo II o con SMet.

- Tras la administración de 700 ml/día de zumo de arándano, durante 60 días, se observó un aumento significativo en adiponectina y un descenso de homocisteína, cuyas proporciones relativas se encuentran alteradas en pacientes diagnosticados de SMet.

### ■ Hibisco

Las decocciones e infusiones de las flores (cálices y epicálices) del hibisco (*Hibiscus sabdariffa*) son empleadas en distintos países para el tratamiento de la hipertensión y de las hiperlipidemias, sin haberse reportado efectos secundarios.

- En distintos ensayos clínicos se ha observado una disminución dosis-dependiente de la presión sanguínea, tanto sistólica como diastólica, en adultos afectados de hipertensión esencial moderada y de diabetes tipo II. Esta disminución de la presión arterial fue similar a la obtenida tras tratamiento con Captopril<sup>®</sup>, siendo menos marcada que cuando a los pacientes se les administró Lisinopril<sup>®</sup>.

En lo que se refiere a las alteraciones del perfil lipídico, se ha podido observar en más de la mitad de los ensayos clínicos realizados, que

los cocimientos e infusiones de las flores de hibisco en administración diaria dan lugar a la disminución del C total, c-LDL y TG, con aumento de los valores de c-HDL, si bien hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos de que se dispone hasta el momento, además de incluir un bajo número de participantes, presentan carencias metodológicas, por lo que se hace aconsejable la realización de nuevos ensayos bien diseñados.

Se considera que los componentes del hibisco responsables de sus posibles actuaciones positivas corresponden fundamentalmente a las antocianidinas, sin dejar de lado el posible papel de otros derivados polifenólicos. La potente actividad antioxidante de las antocianidinas del hibisco podría explicar, al menos en parte, su efecto sobre el proceso aterosclerótico, debido a la inhibición de la oxidación del c-LDL.

- Su efecto sobre los valores tensionales estaría justificado por la inhibición de la *enzima convertidora de la angiotensina* (ECA), la mejora de la función endotelial y el incremento de la diuresis, tal y como se ha podido observar tras la administración de 125 mg/kg/día, durante un periodo de cuatro semanas.

Tan solo se han descrito reacciones adversas a nivel hepático en aquellos casos en que se han consumido dosis muy por encima de las recomendadas. Por otra parte, su DL<sub>50</sub> está comprendida entre 2 y 5 g/kg/día, lo que justifica la baja toxicidad observada tras su ingesta.

## ■ Té

Tanto el té verde como el té negro o el Pu-Erh (*Camelia sinensis*), productos caracterizados por su riqueza en polifenoles [galato de epigallocatecol (GEGC)] y en cafeína, han sido sometidos a numerosos ensayos clínicos en los que se intentaba demostrar su eficacia en individuos con el perfil lipídico alterado y/o afectados de sobrepeso u obesidad.

- Los datos procedentes de ensayos sobre humanos, en los que la dosis administrada fue de 1 g/día de extracto de té negro, mos-

traron a las ocho semanas de iniciado el tratamiento, un descenso significativo de la circunferencia de cintura y del IMC y, a las 12 semanas, de la grasa visceral. Esto podría deberse al aumento de dos de las principales hormonas intestinales anorexígenas [PYY, GCG (glucagon)] por la acción del GEGC.

- La administración de esta misma dosis (1 g/día) durante un periodo de tres meses a sujetos hipercolesterolémicos, dio lugar a un descenso significativo del C total, c-LDL, TG y del peso corporal, en comparación con el grupo placebo, sin apreciarse efectos adversos relevantes. Estas actuaciones son dosis dependientes. La disminución de los valores anormalmente elevados de colesterol pueden ser atribuidos, al menos en parte, a la capacidad del GEGC de precipitar las sales biliares, lo cual tendría como consecuencia una disminución de la absorción del colesterol presente en la ingesta. En cuanto a su efecto sobre el peso corporal y la grasa visceral, el GEGC conjuntamente con la pequeña cantidad de cafeína (<100 mg) presente en los extractos de Pu-Erh y de té verde, dan lugar respectivamente a la inhibición de la COMT (*catecol-O-metiltransferasa*) y de la fosfodiesterasa, acciones ambas implicadas en la termogénesis.

Otro mecanismo que puede estar implicado, de acuerdo con distintos ensayos *in vitro*, es el relativo a la inhibición de la diferenciación y proliferación de los adipocitos.

Otro aspecto a considerar es el concerniente al posible interés del té, sus extractos y/o sus principales polifenoles sobre la homeostasis de la glucosa.

- Los datos obtenidos en ensayos clínicos, si bien con escasos participantes, muestran una disminución de los valores de HbA1c, de los niveles plasmáticos de glucosa y de la absorción intestinal de carbohidratos presentes en la dieta.

La dosis recomendada corresponde a 1 g/día de extracto de té.

## ■ Café

Las evidencias epidemiológicas de que se dispone junto a distintos estudios de cohortes sugieren que el consumo de café (*Coffea arabica*) puede estar asociado a un menor riesgo de diabetes tipo II, debido a su contenido en cafeína y, sobre todo, en distintos polifenoles, entre los que destacan los derivados del ácido clorogénico, para los que se propone además una regulación a la baja de los genes asociados con la adipogénesis y la inflamación del tejido adiposo. La inhibición de los adipocitos se encontraría mediada por la inhibición del PPAR- $\gamma$ , factor de transcripción implicado en la diferenciación de los adipocitos.

En cuanto a su actuación sobre la homeostasis de la glucosa, distintos ensayos muestran que el café mejora la tolerancia a la glucosa, aumenta la secreción del *glucagon like peptide* (GLP-1) el cual, como es sabido, presenta efectos antidiabéticos, con disminución de la hiperglucemia postprandial y de protección cardiovascular (mejora de la función endotelial). Se ha observado igualmente un aumento en los niveles de adiponectina.

La dosis empleada en los ensayos clínicos corresponde en términos generales a 1 g/día de extracto de café verde.

## ■ Cacao

Los flavonoides del cacao son de origen natural, bioactivos derivados de las plantas del grano de cacao. Hay otras fuentes de flavonoides, incluyendo frutas como las bayas, manzanas y peras, así como otras fuentes como el té y el vino. Sin embargo, los flavonoides del cacao tienen propiedades especiales.

- En la actualidad hay varios ensayos clínicos aleatorizados pequeños que demuestran que los flavonoides del cacao en cantidades que oscilan entre 400 y 900 mg/día pueden afectar favorablemente varios mecanismos y vías que están relacionados con la prevención de enfermedades cardiovasculares. Esto incluye los efectos sobre la mejora de la vasodilatación mediada por flujo, disminución de la presión arterial, mejora de la tolerancia a

la glucosa, disminución de la inflamación, e incluso ralentiza el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria relacionada con la edad.

Sin embargo, todavía no tenemos un ensayo clínico aleatorizado a gran escala, que demuestre que los flavonoides del cacao pueden reducir el riesgo de eventos clínicos, como las tasas de ataques cardíacos e ictus.

- Se ha iniciado un ensayo auspiciado por los NIH americanos en 18.000 hombres y mujeres –el *COSMOS Trial*– un estudio de suplemento de cacao y multivitamínicos que está testando 600 mg/día de flavonoles del cacao.

Distintas intervenciones dietéticas realizadas con productos del cacao (*Theobroma cacao*) ricos en flavonoles son indicativas de los efectos beneficiosos de estos polifenoles sobre distintos factores implicados en el SMet, tales como el proceso oxidativo del c-LDL, la agregación plaquetaria, la función endotelial mediante incremento en la producción de óxido nítrico (NO), la presión arterial y la sensibilidad a la insulina. De hecho, la administración a corto plazo de estos derivados del cacao ricos en flavonoles da lugar a una disminución significativa de la presión arterial y a un incremento de la sensibilidad a la insulina.

- En un ECA a dos meses, en el que tomaron parte pacientes diagnosticados de diabetes e hipertensión, se pudo constatar que el grupo de participantes a los que se proporcionó una barra de 25 g de chocolate negro rico en flavonoles (450 mg), experimentó un descenso significativo en la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, así como en los marcadores de inflamación, acompañado de un descenso discreto en los valores de colesterol total y de c-LDL, en comparación con el grupo placebo al que se proporcionó barras de chocolate blanco pobre en flavonoles, cuyo aspecto era idéntico a las de chocolate negro. Se ha observado igualmente un aumento en los niveles de c-HDL, mejora de la función endotelial y disminución de la capacidad de adhesión de los leucocitos.
- Los resultados sobre presión arterial y función endotelial de preparados de chocolate negro (22 g/día) han sido ratificados en otro

ensayo aleatorizado, ciego, cruzado y controlado frente a placebo.

- Si bien la resistencia a la insulina no se ve afectada con estas dosis de chocolate y flavanoles, la administración diaria durante 3 meses de 902 mg de flavonoles produce un significativo descenso de este parámetro en pacientes con sobrepeso y en obesos.
- Por otra parte, en un ensayo clínico en el que se emplearon oligómeros de los flavonoles del cacao, se observó un efecto preventivo de los mismos en la ganancia ponderal, masa grasa y resistencia a la insulina.

Es importante entender que los flavonoles del cacao y del chocolate no son sinónimos y que el chocolate realmente proporciona cantidades muy variables de los flavonoles del cacao; que dependerá de la cosecha y del procesamiento del cacao. Y hay muchas formas de chocolate que son altos en azúcar, grasas saturadas y calorías y proporcionan un mínimo, de flavonoles.

Chocolate negro: entre 22 y 25 g, con un contenido en flavanoles de 450 mg.

## Granado

La potencialidad terapéutica del fruto del granado (*Punica granatum*) se extiende a distintos campos, tales como diabetes, procesos infecciosos, disfunción eréctil, sintomatología menopáusica, inflamación, tratamiento y prevención del cáncer, protección frente a las radiaciones ultravioleta, etc.

Entre sus posibles aplicaciones terapéuticas hay que destacar las que podrían derivar de su actuación sobre distintos factores de riesgo cardiovascular, tales como las relativas a su acción antioxidante, su efecto sobre el perfil lipídico, aterosclerosis e hipertensión.

Los zumos obtenidos de los arilos de las semillas y del fruto entero han mostrado una fuerte actividad antioxidante (debida principalmente a los taninos hidrolizables y en especial a la punicalagina en el caso del zumo de fruto entero). Esta actividad se encuentra muy por encima de la de otros zumos y extractos con conocido efecto antioxidante, como el vino tinto, zumos de frutos rojos, cítricos y té, lo cual puede ser atribuido a su mayor contenido en antocianidinas y flavonoides totales. El zumo

Tabla 5. Actuación de las plantas ricas en polifenoles sobre distintos factores implicados en el SMet.

Plantas ricas en polifenoles	Presión arterial	Resistencia insulina	Estatus inflamatorio	Perfil Lipídico	Función endotelial	Estatus oxidativo	Sobrepeso / obesidad	Dosis*
Olivo	+	+		+		+		51,1 mg oleuropeína 500 mg/día extracto
Arándano americano			+	+		+		700 ml zumo
Hibisco	+			+				125 mg/kg
Té		+		+			+	1 g extracto
Soja y trébol rojo		+	+		+	+		54 mg genisteína
Café		Descenso riesgo DMII	+	+		+		1050 mg de café verde
Cacao	+		+		+	+	+	25 g cacao 450 mg flavanoles
Granado				+	+	+		Aceite de semillas 400 mg/día 250 ml/día zumo

\*Dosis/día recomendadas en función de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

de granada también incrementa la expresión de la enzima paraoxonasa sérica, la cual está reducida en situaciones de estrés oxidativo. La unión de esta enzima a las HDL estabiliza estas lipoproteínas y las protege de la peroxidación.

En todos los casos se ha observado actividad captadora de radicales libres y un descenso del estrés oxidativo y de la peroxidación lipídica, junto con un incremento en las defensas antioxidantes.

Los principales resultados procedentes de investigaciones en humanos se muestran en la tabla 5. Hay que señalar que la actividad antioxidante del fruto del granado es superior a la encontrada para otros zumos, como el de uva y el de arándanos, así como que en su actuación sobre el perfil lipídico se observa en todos los casos, además de la disminución de los valores plasmáticos de TG, C total y c-LDL, un descenso significativo en la relación TG/HDLc, con un incremento también significativo de este último, así como una mejoría en la reactividad vascular y en el flujo sanguíneo.

En lo que se refiere a la seguridad de los productos del granado, no se han apreciado reacciones adversas, salvo algún caso puntual de estreñimiento ligero, debido probablemente a los taninos presentes en la granada.

- Zumo de granada: 250 ml/día, equivalentes a 570 mg de polifenoles expresados en ácido gálico.
- Aceite de las semillas: 400 mg/día.

## ■ Plantas con isoflavonas. Soja y trébol rojo

Ambas especies, correspondientes respectivamente a la *Glycine max* y *Trifolium pratense*, se caracterizan por la presencia en las mismas de isoflavonas. Su posible interés en el tratamiento del síndrome metabólico reside en parte en la capacidad de estos compuestos de interactuar con los PPAR's (*peroxisome proliferator-activated receptor*); así, las isoflavonas intervienen, mediante la activación de los PPAR y la inhibición de la activación de IκB, en la regulación a la baja de citocinas

proinflamatorias (COX<sub>2</sub> e iNOS); por activación de los PPAR α, aumentan la sensibilidad a la insulina e incrementan en ensayos *in vivo* el transporte reverso del colesterol, mediado por los PPAR-γ. Además de estos posibles efectos sobre el SMet derivados de la interacción con los citados receptores, las isoflavonas se caracterizan por:

- Poseer una importante actividad antioxidante que justifica parcialmente sus efectos en el proceso inflamatorio y aterosclerótico, habiéndose demostrado que la genisteína protege a las células endoteliales frente al proceso oxidativo, efecto dependiente de la activación de la glutatión peroxidasa;
- Afinidad hacia los receptores β estrogénicos;
- Capacidad, en el caso de la genisteína, de disminuir la adipogénesis.

Todos estos hechos pueden ser justificativos de los hallazgos encontrados en los ensayos clínicos realizados bien con extractos ricos en isoflavonas procedentes de semillas de soja y/o de trébol rojo, bien con alguna de las isoflavonas aisladas.

- En mujeres menopáusicas, en el grupo tratado con un extracto de trébol rojo se mostró una disminución del IMC, así como de los valores plasmáticos de C total, c-LDL y LP(a).
- En ensayos en los que se emplearon 54 mg/día de genisteína, se produjo una mejora en la función endotelial, con cambios significativos ( $p < 0,001$ ) en el diámetro de la arteria braquial. Empleando esta misma dosis, encontraron diferencias significativas en la producción de dos de las principales moléculas de adhesión (iCAM y vCAM).

Estos resultados hablan en favor de un posible efecto positivo de las isoflavonas sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes afectados de SMet.

En cuanto a la posible actuación de estos compuestos sobre la homeostasis de la glucosa:

- La administración de 54 mg/día de genisteína da lugar a una significativa disminución de la glucosa basal.
- 40 mg/día de isoflavonas a mujeres en etapa menopáusica, da lugar, a partir de

seis meses del inicio del estudio, a un cambio significativo en los valores de HOMA-IR.

Sin embargo, los efectos beneficiosos de la semilla de soja sobre distintos factores de riesgo cardiovascular no pueden ser atribuidos a un solo tipo de componentes, ya que, según se ha podido constatar en diversos trabajos preclínicos y clínicos, en su actuación desempeña un papel más o menos marcado además de las isoflavonas, la proteína de soja.

Los efectos de la proteína de soja sobre el perfil lipídico han sido demostrados en numerosos modelos animales así como en humanos. Por otra parte, los estudios epidemiológicos realizados en distintas zonas, muestran una fuerte correlación entre el consumo de proteína de origen animal y las enfermedades coronarias, a la vez que en dos metaanálisis se ha podido constatar que la sustitución en la ingesta de proteínas animales por la proteína de soja daba lugar a una disminución en los niveles de los lípidos plasmáticos.

- En un ensayo clínico, aleatorizado, controlado frente a placebo, en el que participaron 75 mujeres en la etapa postmenopáusica se observó que la administración durante 12 semanas de 30 g/día de proteína de soja daba lugar al final del estudio disminuciones significativas en el colesterol plasmático, TG, c-LDL y apo B sérica, con aumento significativo en los valores de HDL plasmático.
- Un metaanálisis en el que se incluyeron 38 ensayos clínicos controlados, mostró que la ingesta de 47 g/día de esta proteína ocasiona descensos significativos en C total, c-LDL y TG.
- En un ensayo clínico posterior en el que los participantes fueron mujeres en etapa menopáusica, se encontró que la suplementación diaria con 25 g de proteína de soja y 100 mg de isoflavonas daba lugar a una disminución del c-LDL plasmático y de la apolipoproteína B en un 11% y un 8% respectivamente, y una reducción de la presión sistólica (9,9%) y diastólica (6,8%) en mujeres hipertensas.

En cuanto a los posibles mecanismos implicados en la actuación de la proteína de soja

sobre el perfil lipídico, los estudios más recientes son indicativos de que actúa sobre distintos factores, tales como el incremento de los niveles de glucagón y disminución del de insulina, con el consiguiente descenso en la relación insulina/glucagón; este descenso en los niveles de insulina, cercano al 35%, determina una disminución en las concentraciones hepáticas del factor de transcripción *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs), lo cual da lugar a una disminución en la expresión de los enzimas implicados en la síntesis hepática de ácidos grasos. Según se ha podido constatar, las isoflavonas presentes en la proteína de soja también colaboran en la disminución del SREBPs. Tanto la proteína como las isoflavonas (genisteína), colaboran en el aumento de expresión de los receptores hepáticos del c-LDL. Además, la proteína de soja es también capaz de activar el PPAR- $\alpha$ , produciendo un aumento de la oxidación de los ácidos grasos.

La posología recomendada es:

- Isoflavonas de soja: Como coadyuvante en el mantenimiento de la salud cardiovascular, la dosis recomendada es de 50 mg/día, en una o dos tomas.
- Proteína de soja: Coadyuvante en el tratamiento de dislipemias. La dosis recomendada es de 25 g/día, distribuida en las principales comidas

## ■ Canela

Las especies más apreciadas son la canela de Ceylán (*C. vera* = *C. zeylanicum*) y la canela de la China (*C. cassia*). Las cortezas interiores de las ramas jóvenes de ambas especies han sido utilizadas desde la antigüedad como aromatizantes en distintos preparados culinarios y como remedios tradicionales en diversas condiciones patológicas (artritis, diarrea, alteraciones de la menstruación, etc.). En la actualidad, los preparados de canela son preconizados como preventivos o curativos en SMet, DM-2, hiperlipidemias y artritis.

Los principales componentes de las cortezas de ambas canelas pertenecen a dos grupos bien diferenciados:

- Aldehído cinámico, principal componente del aceite esencial de la canela obtenido mediante hidrodestilación, cuyo metabolito activo es el ácido 2-metoxi-cinámico.
- Trímeros y tetrámeros solubles en agua de los polifenoles simples catequina y epicatequina.

El mecanismo de acción a través del cual los preparados de canela podrían ejercer un efecto antidiabético, según los ensayos *in vitro* e *in vivo*, parece implicar distintos niveles en las vías de señalización de la insulina.

- Aumento de la fosforilación del receptor  $\beta$  de la insulina, lo cual da lugar a un aumento de la sensibilidad a la insulina.
- Inducción de la traslocación del GLUT-4, así como la producción de este transportador tanto en músculo esquelético como en la grasa parda. Además, la canela incrementa los receptores para el GLUT-4, los receptores de la insulina y los sustratos del receptor de la insulina, facilitando de esta forma la entrada de glucosa al interior de la célula.
- Disminución de los niveles séricos de insulina y a un incremento del GLP-1. Estos hechos serían indicativos de una mejora frente a la resistencia a la insulina.
- Los extractos de canela favorecen la expresión de los PPAR- $\alpha$  y - $\gamma$ . La activación de estos receptores, además de favorecer un aumento del c-HDL y una disminución del c-LDL, da lugar a un aumento de la sensibilidad a la insulina.
- La canela de Ceylán ejerce un efecto inhibitorio sobre dos enzimas implicadas en el metabolismo de los hidratos de carbono: la  $\alpha$ -amilasa pancreática y la  $\alpha$ -glucosidasa intestinal. Esto sería potencialmente interesante en el control de la glucemia posprandial en pacientes diabéticos.
- Sobre la gluconeogénesis, la canela normaliza los valores de la PK (piruvato cinasa),

reducidos en caso de diabetes, al tiempo que disminuye y normaliza los de PEPCK (*Fosfenol piruvato carboxinasa*), elevada en la diabetes. Esto tiene como resultado un aumento de la síntesis de glucógeno y una disminución de la gluconeogénesis, con la consiguiente mejora del metabolismo de la glucosa.

En cuanto a los estudios en humanos, en general se ha observado una gran variabilidad en los datos procedentes de la mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta el momento. Ello puede ser debido a distintos factores, tales como las diferencias de dosis empleadas, la procedencia de la materia prima, el tipo de canela (Ceylán, China), la riqueza en los componentes activos, el modo de elaboración, etc. Por lo tanto, se puede afirmar que es de todo punto imprescindible la realización de nuevos ensayos clínicos, con materia prima normalizada desde todos los puntos de vista, con el fin de establecer el valor terapéutico de los preparados de canela.

- En un reciente ensayo clínico, la administración de 500 mg/día de un extracto seco, equivalente a 10 g de canela, durante 2 meses mostró una disminución significativa de los valores de glucosa en ayunas y del HOMA-IR. En este caso, las dosis empleadas son superiores a las utilizadas en otros ensayos, en los cuales estuvieron comprendidas entre 1-6 g/día, lo cual podría justificar los buenos resultados obtenidos.

En cuanto a su seguridad, el bajo contenido en cumarinas de la canela de Ceylán (*Cinnamomum verum = zeylanicum*) frente a su mayor presencia en la canela de China (*C. cassia*), aconsejan el uso preferente de la primera. Esta afirmación se apoya en los posibles efectos hepatotóxicos de las cumarinas, si bien en ensayos de dos meses de duración, con dosis de 6 g/día de canela china, no se reportaron efectos tóxicos. En algunos casos se pudo observar la aparición de náuseas, erupciones cutáneas o hipoglucemia.

## Levadura de arroz rojo (*Monascus purpureus*)

Con el nombre de levadura de arroz rojo o de levadura roja de arroz, se conoce una levadura el *Monascus purpureus* y también el producto de la fermentación del arroz con dicha levadura que adquiere el mismo color. El arroz rojo fermentado con *Monascus purpureus*, ha sido utilizado ancestralmente en los países asiáticos principalmente en China y en Japón.

El *Monascus purpureus* contiene un conjunto de hasta 14 sustancias que se conocen como monacolinas, de entre las cuales destacan la monacolina K (y sus formas dihidro, dehidro e hidroxilada) y la monacolina L. Contiene también ácidos grasos mono y poliinsaturados (>125 mg/g); fitoesteroles, isoflavonoides y pigmentos que le dan el color rojo.

En 1979 Akira Endo, en Japón, aisló la monacolina K (que se conoce también como mevinolina o lovastatina) y demostró su actividad inhibitoria de la HMG-CoA *reductasa*. Fue esta la primera de la serie de estatinas que luego se desarrollaron, tanto de origen natural como sintético.

El mecanismo de acción es múltiple:

- Las monacolinas son capaces de inhibir la HMG-CoA *reductasa*, enzima clave en la síntesis del colesterol;
- Su contenido en ácidos grasos mono y poliinsaturados y fitoesteroles contribuye a la

disminución en lípidos plasmáticos y a evitar la oxidación del c-LDL.

Actualmente se comercializan productos a base de extractos de levadura roja de arroz como monocomponente, y productos de combinación con otros ingredientes naturales también beneficiosos en el control de los lípidos como: extracto de alcachofa, policosanol, berberina, ácido fólico, coenzima Q10, astaxantina o hidroxitirosol en diversas combinaciones.

*La monacolina K contenida en la levadura de arroz rojo contribuye al mantenimiento de las concentraciones normales de colesterol sanguíneo, considerando que la población destinataria son adultos en la población general.*

La preocupación de los clínicos radica en que si debido a su contenido en monacolinas (principalmente monacolina K o lovastatina) podrían ser esperables para los complementos a base de levadura de arroz rojo o de extractos de arroz fermentados con dicha levadura, parecidos efectos secundarios a los de las estatinas. A este respecto, estudios realizados con productos de levadura de arroz rojo, en que se contemplan los posibles efectos adversos y estudios realizados en pacientes intolerantes a las

Estudios sobre la levadura de arroz rojo, el arroz rojo fermentado con *Monascus purpureus* y las monacolinas apuntan a que complementos alimenticios estandarizados que aporten dosis diarias de 10 mg de monacolina pueden reducir la colesterolemia, la hs-CRP (Proteína C reactiva de alta sensibilidad), la Lp(a) y marcadores de remodelado vascular de forma segura, con una baja incidencia de efectos secundarios. Pueden indicarse en una sola toma nocturna o en dos tomas diarias, una de ellas por la noche con la cena o antes de acostarse.

estatinas, han demostrado que la levadura de arroz rojo fue bien tolerada. Tan solo en un ensayo clínico en el que se comparaba el efecto en hipercolesterolemia de la levadura de arroz rojo con el de la pravastatina, se observó un abandono por mialgias del 5% y del 9% respectivamente.

La hipótesis es que son necesarias menores dosis de monacolina K (10 mg/día) para obtener efectos beneficiosos frente a los 20 a 40 mg de lovastatina de síntesis que se prescriben habitualmente; ello es debido probablemente al hecho de que los extractos de arroz fermentados con levadura roja, contienen también sustancias con acción antioxidante y ácidos grasos mono y poliinsaturados, isoflavonoides y esteroides vegetales que ejercen un efecto sinérgico y paliar los posibles efectos secundarios.

En cuanto a su seguridad, si el proceso de fermentación y cultivo de levadura de arroz rojo no se controla cuidadosamente, se puede formar citrinina, una monotoxina que puede causar insuficiencia renal en animales de experimentación y daño genético en las células humanas.

- En un análisis de 2011 de diversos productos que se vendían como suplementos dietéticos en el mercado USA, se encontró que 4 de 11 productos de levadura de arroz rojo contenían este contaminante.

Con el fin de evitar posibles problemas relacionados con la presencia de citrinina, la EFSA, emitió en 2014 un Reglamento (Reglamento (UE) No 212/2014 de la Comisión, de 06/03/2014) por el que establece un contenido máximo de citrinina de 2 mg/kg en los preparados, para garantizar que la posible exposición a la citrinina a través de los mismos sea significativamente inferior al nivel de nefrotoxicidad (de 0,2 µg/kg/peso corporal para un adulto).

Por otra parte, a pesar de que las dosis de monacolina son pequeñas, no puede descartarse que los suplementos a base de levadura roja de arroz o el arroz fermentado con la misma, puedan interactuar con los medicamentos para los que lovastatina presenta interacciones. Estos medicamentos son: Itraconazol, Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, inhibidores de la proteasa y Nefazodona, por vía oral, por lo que es necesario suspender la administración de productos de levadura de arroz rojo mientras se administren estos medicamentos.

No se aconseja su administración en embarazo o lactancia por falta de datos.

En pacientes en tratamiento con anticoagulantes vigilar el tiempo de protrombina al inicio del tratamiento.

Pueden asociarse con otros ingredientes naturales de acción complementaria y/o sinérgica como  $\Omega$ -3 u otros.

Estos preparados, junto a las oportunas correcciones de estilo de vida (dieta equilibrada como la dieta mediterránea y la práctica de ejercicio regular), podrían resultar beneficiosos para:

- Personas con niveles de TG y c-LDL leve o moderadamente elevados.
- Personas con c-LDL >100 mg/dL, a las que se recomiendan cambios en el estilo de vida pero aún no inician tratamiento farmacológico.
- Personas intolerantes a las estatinas (por algias musculares, trastornos gastrointestinales o esteatosis hepática).

# Ácidos grasos poliinsaturados

Aún es poco conocido el papel de la dieta, sobre todo de los Ácidos Grasos Poliinsaturados (AGPI) en la dieta, en la etiología y en el desarrollo de síndrome metabólico. La suplementación de AGPI omega-3 puede disminuir la resistencia a la insulina, los niveles de triglicéridos y la presión arterial y podría remediar los efectos del síndrome metabólico.

Los AGPI omega-6 a partir de aceites vegetales pueden competir con los AGPI omega-3 marinos en varios procesos fisiológicos y son abundantes en la dieta occidental. Por otra parte, los AGPI omega-6 pueden aumentar las señales inflamatorias y han sido relacionados con enfermedades cardiovasculares.

Los ácidos grasos esenciales Omega 3 de cadena larga EPA y DHA, componentes necesarios para incluir en nuestra dieta, se puede consumir a través de la alimentación, donde se encuentran sobre todo de pescado azul (graso) o a través de complementos alimenticios, en el mercado existen varias presentaciones, las principales son como aceite de pescado en forma de triglicéridos y aceite de krill en forma de fosfolípidos. También existen formulaciones semi-sintéticas de Omega 3 para usos específicos, como medicamento y para usos específicos como la Trigliceridemia, y presentaciones con niveles concentrados de DHA y/o EPA.

Estudios de intervención poblacionales han mostrado resultados contradictorios, aunque alguna evidencia sugiera que un incremento en la relación omega-3:omega-6 pudiera ser eficaz en reducir la resistencia a la insulina y la prevalencia del síndrome metabólico.

- Un estudio utilizó una cohorte poblacional con 6,4 años de seguimiento para investigar el papel de los AGPI omega-3 y omega-6 en suero en la incidencia del síndrome metabólico. No se encontraron asociaciones significativas entre los ácidos grasos

omega-3 y la incidencia del síndrome metabólico. Sus resultados sugieren que el cambio en la proporción relativa de omega-6 en lípidos séricos está inversamente relacionado con la incidencia del SMet.

La composición de ácidos grasos en suero refleja la composición de ácidos grasos de la dieta de los últimos días a varias semanas. Sin embargo, el papel de los AGPI omega-3 en suero (aceite de pescado y aceite de krill) y omega-6 (a partir de aceites vegetales) en el curso del síndrome metabólico es poco conocida.

- Un estudio poblacional finlandés practicó dos chequeos con una media de tiempo entre ambos de 6,4 años no encontró asociación significativa entre los AGPI omega-3 y la incidencia del síndrome metabólico.

Los ensayos clínicos de que se dispone muestran que la administración de EPA y DHA puede dar lugar a una disminución de hasta el 30% de los TG plasmáticos en pacientes con trigliceridemias leves o moderadas. Este efecto sobre el perfil lipídico parece estar mediado por un aumento de la degradación de los ácidos grasos, disminución de la síntesis y liberación de VLDL y aclaramiento plasmático de los TG. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la ingesta habitual de  $\Omega$ -3 puede ocasionar, en el caso de trigliceridemias severas, a un ligero incremento de los valores de c-LDL, consecuente con la transformación de las c-VLDL en c-LDL, fenómeno no significativo en las trigliceridemias leves o moderadas. En cuanto al c-HDL, si bien no se han observado modificaciones en sus concentraciones plasmáticas, se ha demostrado que estos ácidos grasos de cadena larga son capaces de modular positivamente algunas proteínas asociadas al c-HDL (PON1, culsterina, apoA-I, apoE y apoCIII) mejorando su funcionalidad, sin alterar las concentraciones plasmáticas de c-HDL.

- Diferentes ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la administración de 4 g/día de un medicamento que contiene EPA y DHA (45/38%), durante 4 meses, a pacientes con hipertrigliceridemia severa ( $\geq 500$  mg/dL), consigue reducir en un 45% los TG y en un 32% el c-VLDL.

EPA y DHA presentan diferencias en cuanto a su actividad sobre el metabolismo de lipoproteínas. Así, el EPA, al ejercer un efecto más potente sobre el PPAR- $\alpha$ , disminuye la lipogénesis hepática, mientras que el DHA no solo incrementa la lipólisis de VLDL y su conversión a c-LDL, sino que también incrementa la concentración de c-HDL y de c-LDL.

También se han publicado diferentes ensayos clínicos en los que se emplearon estos ácidos grasos en combinación con otros tratamientos hipolipidémicos como estatinas o fibratos. En ambos casos, la suplementación con mezclas de EPA y DHA consiguió mejorar significativamente las dislipidemias. Además, en diferentes estudios epidemiológicos se ha comprobado que dietas ricas en  $\Omega$ -3 consiguen disminuir la concentración de mediadores de la inflamación.

- En un ensayo clínico en el que participaron pacientes con SMet, uno de los grupos fue sometido a dieta hipocalórica, mientras que a un segundo grupo se añadió ALA a dicha dieta; en ambos casos se observó que la pérdida de peso iba acompañada de mejoría en la función vascular y en el estatus inflamatorio, mientras que el descenso significativo en la presión arterial diastólica se produjo tan solo en el grupo sometido a dieta hipocalórica enriquecida en ALA.

En lo relativo a la seguridad, es importante establecer un balance adecuado entre las concentraciones fisiológicas de los  $\Omega$ -3 y  $\Omega$ -6, ya que su desequilibrio puede incidir en los procesos inflamatorios y de la coagulación, hechos que podrían conducir al sobrepeso y obesidad y a un incremento del riesgo cardiovascular.

La suplementación con DHA puede inducir cambios en el metabolismo del ácido araquidónico que puede conducir a un desequilibrio en la síntesis de eicosanoides y por tanto, dar lugar a una alteración de sus funciones fisiológicas. En consecuencia, se recomienda que la administración o suplementación con  $\Omega$ -3 de cadena larga, guarde la siguiente proporción: EPA/DHA (3:2).

Tabla 6. Dosis de AG n-3 (EPA + DHA) recomendadas en distintos grupos de población y situaciones clínicas.

Grupo de población	Dosis diaria recomendada
<b>Salud General</b>	
Adultos saludables	~500 mg *
Embarazo y lactancia#	500 mg (DHA: 200 – 300 mg)
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	
Enfermedad coronaria **	~1 g
Insuficiencia cardiaca	~1 g
Hipertrigliceridemia ***	2 a 4 g

\* Un aporte promedio de 500 mg de AG n-3 al día se puede conseguir con el consumo de 300 g semanales de pescado graso o complementos alimenticios, teniendo en cuenta que el contenido en AG n-3 del pescado varía según la época del año y la especie

\*\* Los mayores evidencias sobre el beneficio de los AG n-3 en la enfermedad coronaria se han obtenido a partir de pacientes con infarto de miocardio

\*\*\* Con esta dosis terapéutica (medicamento) se consiguen descensos de los triglicéridos de un 20-50 %. Cuanto mayor sea la concentración de triglicéridos al inicio del tratamiento, mayor será el descenso obtenido

# Hay que evitar los grandes pescados como los atunes de gran tamaño, el pez espada, el tiburón y la caballa real por su alto contenido en mercurio.

\*Salmón de piscifactoría: contiene omega 3 en cantidades variables dependiendo de la alimentación/piensos que reciben durante la cría. El uso de piensos vegetales, ricos en omega-6, está aumentando en la cría de pescados de piscifactoría, lo que disminuye su contenido de omega-3 de forma importante. La proporción de omega-3:omega-6 en salmón salvaje es típicamente 15:1 en favor de omega-3. En salmón de piscifactoría se ha comprobado que esta relación se ha disminuido a 3:1.

## Fitosteroles y fitostanoles

La actuación de los esteroides y estanoles vegetales en el tratamiento de las hipercolesterolemias leves y moderadas, está directamente relacionada con su gran analogía estructural con el colesterol y en el grado de su lipofilia relativa frente a éste.

El proceso de absorción intestinal del colesterol presente en la ingesta precisa de su incorporación a las micelas mixtas, paso imprescindible para su solubilización y posterior absorción intestinal.

- Es en este proceso donde actúan, de forma dosis-dependiente, los fitosteroides ( $\beta$ -sitosterol y campesterol) y fitostanoles (sitostanol y campestanol) que poseen un mayor grado de lipofilia que el colesterol, por lo que desplazan a este de su unión con las micelas; esto da lugar a una disminución entre el 30 y el 50% de la absorción del colesterol de la dieta y del colesterol biliar, acompañado de un incremento de las tasas de excreción fecal de colesterol.
- Los esteroides y estanoles inducen una regulación al alza de la expresión de los transportadores ABC (ABCA1, ABCG5 y ABCG8) en las células intestinales, lo cual se traduce en un aumento de la secreción de colesterol desde la mucosa intestinal hacia el lumen.
- Un tercer mecanismo implicado en el descenso de la absorción del colesterol es el relativo a la disminución de la esterificación del colesterol en los enterocitos, al inhibir la actividad de la enzima *acilCoA-colesterol-acil transferasa* (ACAT).

La deficiencia relativa en colesterol consecuente a la disminución de su absorción, es seguida de la regulación al alza de la síntesis endógena de colesterol y de la expresión de los receptores del c-LDL. Este conjunto de hechos determina la disminución dosis-dependiente de los niveles plasmáticos de colesterol (10%) y del

c-LDL (10-14%) cuando los esteroides/estanoles se administran a dosis de 2-2,5 g/día. Esta reducción en los niveles de colesterol plasmático alcanza el 18% cuando las dosis de estanoles corresponden a 10 g/día, sin aparición de efectos indeseables, según se concluye en un reciente metaanálisis. Un dato importante es el relativo a los efectos aditivos de fitosteroides y estatinas sobre los niveles plasmáticos de colesterol en pacientes hipercolesterolémicos, lo cual presenta la ventaja de poder disminuir las dosis a administrar de las estatinas con la consiguiente reducción de sus efectos secundarios.

Los fitosteroides más empleados con fines antihipercolesterolemiantes son el  $\beta$ -sitosterol y su derivado hidrogenado, el sitostanol, así como las formas esterificadas de ambos, caracterizadas por poseer una mayor solubilidad en las grasas y un mayor tiempo de permanencia en el intestino delgado, lo cual repercute en una prolongación de su actuación.

La alta lipofilia de los esteroides y estanoles favorece su incorporación a alimentos grasos (ej.: margarinas), permitiendo su administración con fines terapéuticos como parte de la dieta. Su administración mediante vehículos o alimentos no grasos, se realiza previa disolución en lecitina, con lo cual se facilita su emulsificación y disponibilidad. En términos generales, con el fin de optimizar la solubilidad en los alimentos funcionales a los que se incorporan, se emplean, además de la lecitina, los ésteres de esteroides y estanoles procedentes de su esterificación con ácidos grasos de aceites vegetales. La matriz alimentaria sobre la que se incorporan estos ésteres no influye en su efecto antihipercolesterolemiantes. En el caso de preparados con matriz farmacéutica (ej.: cápsulas), no es necesario proceder a su emulsificación con lecitina.

En lo relativo a una posible diferencia de eficacia antihipercolesterolemiantes entre este-

roles y estanoles, se ha demostrado que ambos poseen efectos similares en la reducción del c-LDL.

Los datos sobre seguridad indican que los efectos secundarios de esteroides y estanoles son raros y de escasa relevancia, debido a que los fitosteroides y, sobre todo, los fitostanoles son escasamente absorbidos en el intestino.

Por su carácter lipofílico pueden dar lugar a una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles. La administración de altas dosis ( $\geq 20$  g/día), muy superiores a las recomendadas (2-2,5 g/día) produce ocasionalmente diarrea en humanos.

Hay que tener en cuenta que existe una rara enfermedad conocida como sitosterolemia que puede aparecer en pacientes con un defecto

genético por mutaciones de los transportadores ABC<sub>G5</sub> y ABC<sub>G8</sub> y que se identifica por la presencia de altas cantidades de fitoesteroides en plasma. En los pacientes afectados por este proceso patológico se observa una menor excreción de colesterol en la bilis, lo que ocasiona hipercolesterolemia y un eventual riesgo de aterogénesis prematura, por lo que en estos pacientes está totalmente contraindicada la ingesta de fitoesteroides como parte de la dieta o a través de una suplementación. Otra excepción en cuanto a la no conveniencia de consumir esteroides vegetales podría corresponder a pacientes con una historia familiar de enfermedad coronaria que han sido sometidos a cirugía de *bypass* coronario, ya que en algunos casos se ha observado un incremento de fitoesteroides plasmáticos.

- Los fitosteroides/fitostanoles están recomendados como coadyuvantes en el tratamiento de dislipemias.
- En cuanto a su posología, de acuerdo con los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos, la dosis diaria de esteroides o estanoles recomendada es de 2-2,5 g/ día en una sola toma.
- Se dispone tanto de alimentos funcionales enriquecidos en esteroides vegetales, como de preparados farmacéuticos adecuadamente dosificados.

# Plantas con derivados azufrados

## Ajo

El bulbo de ajo (*Allium sativum*), empleado tradicionalmente en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, ha sido objeto de múltiples estudios preclínicos y clínicos, destinados tanto a validar su efecto en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, como a establecer los mecanismos implicados en su actuación.

Tabla 7. Componentes mayoritarios de distintos preparados del bulbo de ajo según tipo de procesado.

Procesado	Componente
Molturación	Alicina
Decocción	Ajoeno Sulfuros de alilo
Destilado (aceite)	DADS y DATS
Extracción acuosa	Alicina
Extracción alcohólica	Ajoeno
Extracción hidroalcohólica de ajo envejecido (AGE)	SAC y SAMC

DADS: Disulfuro de dialilo; DATS; Trisulfuro de dialilo;  
SAC: S-alil-cisteína; SAMC: S-alil-mercapto-cisteína.

La mayoría de los ensayos clínicos en los que se ha sometido a consideración la actuación del bulbo de ajo sobre el estrés oxidativo, muestran una actuación positiva sobre las defensas antioxidantes, habiéndose observado en pacientes diagnosticados de hipertensión esencial que tras ocho semanas de tratamiento con aceite de ajo, se producía una disminución significativa en los valores de la 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina, marcador del daño oxidativo sobre el ADN, y de productos procedentes de la peroxidación lipídica. Además, se produjo una modificación a la baja de los niveles plasmáticos de C total, c-LDL y TG. Los metaanálisis realizados hasta el momento concluyen que el ajo presenta un efecto superior al placebo en la mejora del perfil lipídico.

En la mayoría de los ensayos clínicos relativos a la actuación sobre la presión arterial, la administración de distintos preparados de ajo

dió lugar a una disminución significativa en los valores del citado parámetro. Este efecto antihipertensor del bulbo de ajo está mediado por su actuación sobre la síntesis de óxido nítrico endotelial (eNO) y sobre los canales de K<sup>+</sup>, la concentración intracelular de Ca<sup>2+</sup> y la inhibición de la *enzima convertidora de la angiotensina*.

Los preparados de ajo producen una disminución en la agregación plaquetaria. Este efecto transcurre a través de distintas vías:

- Cambios en la fluidez de las membranas.
- Inhibición de la *fosfolipasa C* y de la movilización del Ca<sup>2+</sup>.
- Aumento en la producción de óxido nítrico y de AMPc
- Inhibición del tromboxano A2.

En cuanto a la función endotelial, la administración de 2,4 g/día de AGE da lugar a la mejora de dicha función y de la elasticidad de los vasos sanguíneos, con incremento del flujo sanguíneo periférico. Esta protección del endotelio vascular es debida a que los bulbos de ajo y sus componentes inhiben tanto la expresión de las moléculas de adhesión como la adhesión celular. Así, se ha demostrado que la alicina inhibe de forma dosis-dependiente, la migración celular mediante reducción de la expresión de la molécula de adhesión vascular VCAM-1 y de la inducción de la ICAM-1 e inhibe la adhesión de los monocitos a las células endoteliales.

Si bien los resultados obtenidos hablan en favor de una actuación positiva del bulbo de ajo sobre los distintos factores implicados en la enfermedad cardiovascular, en un porcentaje no despreciable de ensayos no se pudo validar la actuación del bulbo de ajo sobre los parámetros sometidos a consideración (niveles de colesterol, presión arterial, etc.). Esto puede ser debido a la variabilidad de los preparados ensayados (ajo entero, ajo pulverizado, aceite de ajo, extracto acuoso, extracto de ajo envejecido

(AGE), etc.] y, por tanto, a la distinta composición de los mismos, dependiente del procedimiento empleado en su obtención. Entre estos preparados destaca el AGE, con proceso de obtención normalizado, y cuyo principal componente es la S-alil-cisteína (SAC). La homogeneidad en cuanto a la obtención y la composición del AGE explica el hecho de que, en términos generales, los resultados observados en los ensayos preclínicos realizados con este producto hayan tenido su correspondencia con los datos obtenidos en los más de 40 ensayos clínicos realizados hasta el momento; en ellos se ha podido constatar que el AGE ejerce un efecto protector frente los factores de riesgo cardiovascular mediante la prevención de la hipertensión, reducción de los niveles de C total, c-LDL y TG, inhibición de la agregación plaquetaria y de la lipoperoxidación lipídica e incremento de los niveles de adiponectina.

No se han descrito efectos adversos, salvo el olor alíaceo en aliento y piel, debido a que sus vías de eliminación incluyen la respiratoria y la dérmica. En relación con las posibles precauciones, hay que tener en cuenta el efecto que producen los preparados de ajo sobre la agregación plaquetaria, por lo cual no está recomendado su uso continuado en pacientes sometidos a terapias anticoagulantes. Parece adecuado suspender su administración al menos una semana antes de cualquier intervención quirúrgica.

- Se recomienda el empleo de 1 diente de ajo/día, o bien 0,5-1 g de polvo de ajo desecado.
- En el caso del AGE, la dosis recomendada es de 2,4/g día.

## Brócoli

El brócoli (*Brassica oleracea var. italica*) presenta en su composición un contenido apreciable de derivados azufrados del grupo de los glucosinolatos, entre los que destaca el sulforafano.

- En tres ensayos clínicos, la administración de 10 g/día de brotes de brócoli dio lugar a una mejoría en el estatus oxidativo así como en el perfil lipídico de los pacientes, con disminución de la *ratio* entre el LDL oxidado y el c-LDL, incremento en c-HDL y descenso de los TG; la resistencia a la insulina también se ve afectada por la administración diaria de 10 g de brotes de brócoli, según muestran los datos correspondientes a los valores de insulina sérica y de HOMA-IR.

- Dosis diaria aconsejada es de 10 g/día de brotes desecados de brócoli.

Tabla 8. Actuación de las plantas ricas en derivados azufrados sobre distintos factores implicados en el SMet.

Plantas con der. azufrados	Presión arterial	Resistencia insulina	Estatus inflamatorio	Perfil Lipídico	Función endotelial	Estatus oxidativo	Sobrepeso /obesidad	Dosis*
Ajo	+			+	+	+		2,4 g AGE/día 0,5-1 g de polvo de ajo desecado/día 1 diente de ajo/día
Brócoli		+		+		+		10 g

\*Dosis/día recomendadas en función de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

# Melatonina

Existe evidencia de que un mal funcionamiento del sistema circadiano (*cronodisrupción*) se asocia con un mayor riesgo de obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y SMet. Cambios de estilo de vida, tales como el desorden horario, falta de sueño, estrés y las dietas excesivamente ricas, son seguidos por la disrupción del ciclo sueño / vigilia y otros ritmos circadianos que se asocian con el reciente aumento de enfermedades metabólicas.

La alteración en los ritmos circadianos promueve la intolerancia a la glucosa; así, la obesidad y la DMII son más frecuentes en los trabajadores por turnos con alteraciones del ritmo circadiano y falta de sueño. Existe clara vinculación entre regímenes de alimentación, nutrientes y el sistema circadiano. Una dieta alta en grasas, que contribuya a la resistencia a la insulina, metabolismo alterado de la glucosa, DM II, accidentes cerebrovasculares y enfermedad coronaria, influye significativamente en la organización cronobiológica. Esto podría explicar por qué la oscilación circadiana de muchas hormonas que intervienen en el metabolismo de la insulina, tales como los glucocorticoides, glucagón, adiponectina, leptina o grelina, se alteran en la obesidad.

Las alteraciones inmunohistoquímicas reportadas en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ) de pacientes con SMet pueden explicar cambios tales como ausencia de la caída fisiológica en la presión arterial en la

noche. Asimismo, la disminución en la amplitud de los cambios fisiológicos día-noche que ocurre en los adultos mayores se correlaciona con la alta incidencia de SMet en esta franja etaria. Una desincronización permanente como la impuesta por el trabajo en turnos también se traduce en alteraciones metabólicas, y otros trabajos muestran la asociación entre la duración del sueño y el riesgo metabólico. Además, se ha demostrado que las personas que duermen poco tienen reducidos los valores de leptina (hormona anorexigénica) y elevados los valores de grelina (hormona orexigénica).

La melatonina, debido a sus efectos sobre el sistema circadiano y a su actuación como citoprotectora, puede ser de utilidad terapéutica en el SMet. En dosis adecuadas puede proteger contra varias comorbilidades del SMet, incluyendo la diabetes, inflamación, enfermedad microvascular y riesgo aterotrombótico. Como la melatonina actúa a nivel mitocondrial para proteger la fuga de electrones y el fallo de la cadena de oxidación respiratoria, puede ser útil como terapia coadyuvante en el SMet para reducir la resistencia a la insulina y el sobrepeso en personas obesas.

- En pacientes diagnosticados de SMet, la administración diaria de 8 mg de melatonina durante un periodo de 10 semanas, seguido de 6 semanas libres de administración y otras 10 de tratamiento, da lugar a

Tabla 9. Actuación de la melatonina sobre distintos factores implicados en el síndrome metabólico.

Melatonina	Presión arterial	Resistencia insulina	Estatus inflamatorio	Perfil Lipídico	Función endotelial	Estatus oxidativo	Sobrepeso-obesidad	Dosis*
Kozirog <i>et al</i> 2011	+			+		+		5 mg/día
Goyal <i>et al.</i> , 2014	+			+			+	8 mg/día

\*Dosis/día recomendadas en función de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

una disminución, por comparación con el grupo placebo, de distintos parámetros tales como circunferencia de cintura, TG y valores sistólico y diastólico de la presión arterial, sin observación de efectos secundarios.

- En otro ensayo clínico de dos meses de duración, la administración de 5 mg/día de melatonina mejoró el estado oxidativo de los pacientes, así como los valores plasmáticos de c-LDL junto con una disminución de la presión sistólica y diastólica.

Las dosis recomendadas en el tratamiento del SMet es de 5 y 10 mg/día.

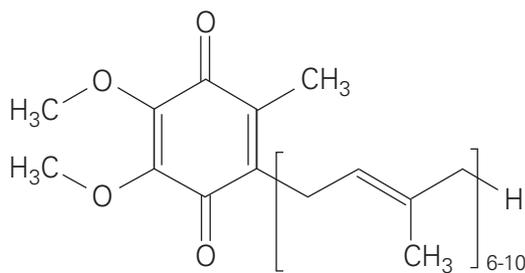
La melatonina tiene un alto nivel de seguridad y su carencia de efectos tóxicos es notable, siendo bien tolerada en términos generales.

Al mejorar el sueño, se normaliza el ritmo circadiano y lo que de ello deriva en el SMet.

La melatonina también se encuentra en pequeñas cantidades en algunas frutas y verduras, (almendras, bayas de goji, pipas de girasol, cardamomo, hinojo, cacao, cilantro, mostaza y cerezas). Esta melatonina de origen vegetal, denominada Fito-Melatonina, es comercializada por distintos laboratorios como complemento alimenticio, a distintas dosis y presentaciones, cumpliendo la normativa para estos productos (< 2 mg/día). En el resto de Europa y EEUU la melatonina se vende sin receta, sea cual sea su dosificación.

## Coenzima Q10 (Ubiquinol)

La coenzima Q10, conocida también como ubiquinona, es un componente de la cadena de transporte de electrones que participa en la respiración celular aeróbica, generando energía en forma de ATP. El noventa y cinco por ciento de la energía del cuerpo humano se genera de esta manera. Debido a su implicación en la síntesis de ATP, la CoQ10 afecta el funcionamiento de todas las células del organismo, especialmente en el caso de tejidos y órganos con una alta demanda energética, como es el caso del corazón y el hígado, en donde se encuentran las concentraciones más elevadas de CoQ10.



La coenzima Q10 es una benzoquinona liposoluble presente en la mayoría de las células eucariotas, principalmente en las mitocondrias. La Q se refiere al grupo químico quinona, y el 10 al número de subunidades isoprenoides presentes en su estructura.

La porción benzoquinona de la coenzima Q10 se sintetiza a partir de la tirosina, mientras que la síntesis de la cadena isoprenoide se realiza a partir de acetil-CoA a través de la ruta del mevalonato, que comparte con los primeros pasos de la biosíntesis de colesterol. La reducción de la CoQ10 o ubiquinona da lugar a la formación del ubiquinol.

La CoQ10 se encuentra localizada en la mitocondria, lisosomas, aparato de Golgi, peroxisomas, retículo endoplasmático y en la totalidad de las membranas plasmáticas celulares. Ya que su función primordial en las células es la

generación de energía, la mayor concentración se encuentra en el interior de la membrana mitocondrial.

El ubiquinol se comporta en la cadena respiratoria mitocondrial como donante de  $H^+$  y de  $e^-$ , mientras que la ubiquinona (forma oxidada de la CoQ10), actúa aceptando  $H^+$  y  $e^-$ . Este importante papel determina que la concentración de la CoQ10 sea de vital importancia en la cadena respiratoria, así como la relación ubiquinol/ubiquinona.

La CoQ10 forma parte de la composición de muchos de los alimentos incluidos en nuestra dieta (soja, distintos aceites, almendras, nueces, verduras, entre las que destacan las espinacas, carne, leche, sardinas, etc.). El aporte diario en caso de una alimentación equilibrada es de 3-5 mg/día. La CoQ10 es también sintetizada en los tejidos humanos, en los cuales su concentración depende tanto de su síntesis endógena como del aporte exógeno. La CoQ10 es considerada como un antioxidante intercelular que, en los seres humanos, además de estar presente en mayor o menor cantidad en todas las membranas celulares, se encuentra también en el plasma, tanto en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) como en las de baja densidad (LDL y VLDL). Su concentración plasmática se encuentra comprendida entre 0,40-1,91  $\mu$ molar.

La síntesis endógena decae con la edad, por lo cual las concentraciones tisulares dependen sustancialmente en la vejez del aporte exógeno de la CoQ10, bien mediante la ingesta de alimentos ricos en la misma, bien de complementos alimentarios que la contengan en las cantidades adecuadas.

Los niveles de CoQ10 pueden encontrarse también en valores inferiores a los fisiológicos por distintas causas, tales como un déficit en su síntesis debido a una alimentación inadecuada, o utilización debido a un defecto genético o

adquirido, así como por una mayor necesidad de los tejidos en determinadas condiciones patológicas.

En la actualidad, se obtiene por biotecnología a partir de estirpes seleccionadas del *Schyzosaccharomyces pombe*.

## ■ Acciones farmacológicas

La CoQ10 posee una importante actividad antioxidante, relacionada fundamentalmente con su forma reducida, el ubiquinol. La eficacia antioxidante de esta molécula está directamente relacionada con su concentración en el medio, su reactividad intrínseca y su movilidad en el entorno en que se encuentra, ya que estos factores contribuyen a su capacidad de captar o de neutralizar a los radicales libres, impidiendo así la progresión del proceso oxidativo de distintas moléculas. La CoQ10 es considerada como un antioxidante intercelular, que protege de forma eficiente frente al daño oxidativo no solo a los fosfolípidos de membrana, sino también al ADN mitocondrial y a las proteínas de membrana.

La CoQ10 es capaz de regenerar a otras moléculas antioxidantes, tales como la vitamina E o tocoferol a través de la reducción del radical tocoferilo, y a la vitamina C o ácido ascórbico, a la vez que inactiva a la ferrimioglobina, la cual es capaz de desencadenar el ataque oxidativo a nivel cardiaco y muscular.

Con independencia del posible papel que puede desempeñar el ubiquinol en distintos procesos fisiológicos y patológicos (envejecimiento, migrañas, trastornos mitocondriales, fibromialgias, etc.), se contemplarán en exclusiva sus posibilidades de actuación sobre algunos de los factores que definen el SMet.

## Hipertensión

No se conoce el mecanismo exacto a través del cual transcurriría el descenso de los valores tensionales, si bien los datos de que se dispone sugieren que este efecto antihipertensivo puede ser debido a una disminución en las re-

sistencias periféricas, mediante preservación de la actuación de los radicales libres sobre el óxido nítrico (NO).

Así, está demostrado que el NO y los ROS (radicales libres de oxígeno) desempeñan un importante papel en la regulación de la presión arterial a través de la modulación del sistema nervioso autónomo. Las evidencias existentes sugieren que el NO inhibe al sistema nervioso simpático, mientras que los ROS lo activan. Como consecuencia, un desequilibrio entre el NO y los ROS activarían al sistema nervioso simpático, activación que se encuentra implicada en los aspectos neurogénicos de la hipertensión. Además, los ROS generados por la peroxidación de las LDL reaccionan con el NO, dando lugar a la formación del radical peroxinitrito, lo cual disminuye la disponibilidad del NO. Por otra parte, la CoQ10 disminuye la regulación a la baja de la eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial). Estos hechos dan lugar a que la CoQ10 reduzca las resistencias periféricas mediante la preservación del NO. A ello hay que añadir que esta coenzima puede estimular la producción de la prostaciclina PGI<sub>2</sub>, un potente vasodilatador, así como aumentar la sensibilidad del músculo liso arterial a la prostaciclina.

Distintos autores han descrito, tras un tratamiento de 12 semanas, el efecto antihipertensivo de la CoQ10, con una disminución de 17 mmHg en la presión sistólica y de 10 mmHg en la diastólica, si bien en pacientes obesos no se ha observado hasta el momento esta mejoría en los valores tensionales.

## Disfunción endotelial

Esta disfunción se encuentra caracterizada por una menor disponibilidad del NO y por un marcado componente inflamatorio. En ensayos preclínicos se ha observado que la CoQ10, además de mejorar el estatus oxidativo, da lugar a una disminución de determinados marcadores de la inflamación (TNF e IL-6). En estudios sobre humanos se ha podido observar una mejoría en la función endotelial, si bien el bajo número de ensayos obliga a ratificar estos

resultados mediante la realización de nuevos ensayos clínicos.

## Aterosclerosis

En el c-LDL entran a formar parte diversos ácidos grasos poliinsaturados (ác. linoléico, araquidónico, etc.) que son fácilmente peroxidables.

El ataque oxidativo sobre el c-LDL, da lugar a sus formas oxidadas que se comportan como agentes aterogénicos. Este c-LDL oxidado es capaz de desencadenar eventos tales como la activación plaquetaria y la quimiotaxis sobre los monocitos circulantes, que migran al espacio subendotelial, donde se convierten en macrófagos, los cuales son capaces de captar rápidamente al c-LDL oxidado, lo que conduce a una acumulación en los macrófagos de lípidos, colesterol y ésteres del colesterol. De esta forma, los macrófagos se convierten en células espumosas (*foam cells*) que acaban por estallar y formar una masa de macrófagos muertos, colesterol, ácidos grasos, triglicéridos y restos de las lipoproteínas de color amarillento, que unido a la inflamación local de la íntima, reduce en gran medida la luz de la arteria dando lugar a una estenosis. Esto, sumado a la aparición de colágeno en el punto de lesión, que atrapa la masa formada, es lo que acaba formando la placa.

En este sentido, hace ya varios años se pudo demostrar en ensayos *in vitro* el potente efecto antioxidante que ejerce la CoQ10 sobre las moléculas de c-LDL, así como una marcada correlación entre las concentraciones plasmáticas de ubiquinol y la resistencia del c-LDL a la oxidación. Las experiencias realizadas con distintos modelos experimentales de aterosclerosis en ratón y conejo, mostraron que la administración de CoQ10 disminuía las lesiones ateroscleróticas y el tamaño de las placas de ateroma en distintas zonas de la aorta.

- En humanos, la suplementación diaria con CoQ10 da lugar a un aumento de la resistencia a la iniciación de la peroxidación en las c-LDL. A dosis de 150 mg/día,

la CoQ10 puede disminuir el estrés oxidativo, aumentar la actividad de las enzimas antioxidantes y disminuir el marcador de inflamación IL-6 en pacientes con aterosclerosis.

## Diabetes

En distintos ensayos doble ciego, aleatorizados, frente a placebo, en los que participaron pacientes diabéticos con dislipemias, la administración de CoQ10 en dosis comprendidas entre 100 y 200 mg/día durante periodos de 8-12 semanas, dio lugar a efectos positivos en la homeostasis de la glucosa, ya que se produjo una disminución de los valores plasmáticos de insulina, del HOMA-IR (resistencia a la insulina) y los de la HbA1c (hemoglobina glicosilada). En algunos de estos ensayos se apreció un aumento de las defensas antioxidantes, de la función endotelial y de los valores tensionales, sin observación de efectos secundarios a las dosis ensayadas.

## CoQ10 y estatinas

La CoQ10 comparte una ruta común con la biosíntesis de colesterol. La síntesis de un intermediario precursor de la CoQ10 y del colesterol, el mevalonato, se inhibe con algunos  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos y con las estatinas.

Como consecuencia de esta inhibición por las estatinas de la hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa), se produce una disminución de los niveles séricos de CoQ10 en un rango del 16-54%, tal y como ha sido observado en distintos ensayos clínicos. Esta reducción en la producción endógena de CoQ10 podría dar lugar a problemas en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con estatinas, por lo que sería recomendable en estos casos la suplementación de CoQ10. En dos de los tres ensayos clínicos en los que se estudió el efecto de la administración conjunta de estatinas y de CoQ10 (30-200 mg/día), se observó una disminución de los efectos adversos de las estatinas sobre el músculo esquelético (mialgias, miopa-

tías), sin que se conozca hasta el momento el mecanismo que media en esta mejoría.

Estos hechos, en unión del papel de la CoQ10 en la producción de energía y de su importante actividad antioxidante, justifican el empleo de la CoQ10, principalmente en su forma reducida, el ubiquinol.

Además de su destacada actividad antioxidante, la CoQ10 afecta a la expresión de centenares de genes y, por lo tanto, parte de sus efectos podrían derivar de su actuación sobre la inducción de la transcripción de genes. De hecho, se ha

podido demostrar que sus propiedades antiinflamatorias transcurren, al menos en parte, a través de la expresión del NFκB1 (factor nuclear κB1).

La absorción de la CoQ10 se ve incrementada en presencia de lípidos, por lo que se recomienda ingerirla conjuntamente con alimentos de naturaleza grasa. Debido a su naturaleza lipofílica, la CoQ10 sigue el mismo proceso de absorción intestinal que los lípidos. Tras su absorción intestinal, la CoQ10 es incorporada a los quilomicrones y transportada a la circulación sistémica vía sistema linfático.

Tabla 10.

CoQ10/ubiquinol	
Posología	30-200 mg/día
Indicaciones	Coadyuvante en: Hipertensión Aterosclerosis Disfunción endotelial Diabetes Tratamiento con estatinas
Reacciones adversas	Descritas solo para altas dosis (erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea, gastralgia)
Toxicidad	No descrita
Precauciones	No administrar a pacientes con procesos cancerosos, embarazo, lactancia
Interacciones	No descritas
Contraindicaciones	No descritas

## Chitosán

Este polisacárido catiónico se obtiene a partir de la quitina, principal componente estructural del exoesqueleto de crustáceos marinos e insectos y de las paredes celulares de algunos hongos (*Aspergillus niger* y *Agaricus bisporus*). Su estructura puede variar, y con ello sus propiedades, según la fuente de obtención y forma de procesado, dependiendo principalmente del grado de acetilación que determina la cantidad de unidades de N-acetilglucosamina.

No se absorbe a nivel intestinal pero incide sobre las funciones metabólicas al reducir la absorción de los lípidos y de la glucosa. Entre los mecanismos de acción propuestos para justificar su actividad figuran la capacidad de los grupos amino, cargados positivamente, para interactuar iónicamente con las cargas negativas de los ácidos grasos de la dieta y de los ácidos biliares, reduciendo su absorción intestinal. El chitosán también puede establecer interacciones hidrofóbicas con el colesterol, triglicéridos y esteroides, reduciendo igualmente su absorción.

- Según la última revisión Cochrane, en la que se incluyen 15 ensayos clínicos, con un total de 1.219 participantes, la administración de una dosis de 3 g/día induce una reducción significativa del peso, de los niveles de C total (20-30%) y de la presión arterial sistólica y diastólica, sin modificación de los valores de c-HDL.

- Un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina, junto con el descenso del IMC, peso corporal, perímetro de cintura y TG fue constatado posteriormente en un ensayo (t = 3 meses) en el que los participantes del grupo tratado recibieron 2,25 g de chitosán/día.
- En un reciente ensayo clínico en el que las participantes eran mujeres con sobrepeso, y en el que se compararon los resultados obtenidos con chitosán (3 g/día) y chitosán (3 g/día) + vitamina C (2 g/día), se observó una disminución significativa frente a placebo del peso y del IMC, que fue mayor en el grupo al que se había añadido ácido ascórbico.

El consumo excesivo puede causar malestar intestinal. Debe tomarse con precaución en el caso de medicación concomitante con anticoagulantes y distanciarse de la administración de vitaminas, minerales y fármacos pues podría interferir en su absorción.

Chitosán contribuye al mantenimiento de niveles normales de colesterol a dosis de 3 g/día.

## Berberina

La berberina es un alcaloide presente en *Hydrastis canadensis* L., *Coptis chinensis* Franch., *Berberis* spp y otras especies vegetales. El hallazgo de la actividad antihipercolesterolemia de la berberina es la consecuencia del desarrollo de un programa de búsqueda de compuestos capaces de incrementar la expresión del receptor LDLR hepático, directamente implicado en la homeostasis del colesterol, ya que favorece el aclaramiento plasmático del c-LDL a través de un proceso de endocitosis mediado por el LDLR. La berberina causa, de manera dosis-dependiente, un incremento en la expresión del LDLR mRNA que repercute directamente en un incremento en la función del LDLR, de forma independiente de los niveles intracelulares de colesterol.

Los datos procedentes de distintos ECA muestran que la administración dos veces al día de 500 mg de berberina durante al menos dos meses, dan lugar a una mejoría significativa en el perfil lipídico, con apreciables descensos del C total, c-LDL y TG. Esta modificación del perfil lipídico se acompaña de mejoría en la función hepática de los pacientes. Y con ser interesante esta actuación de la berberina sobre el perfil lipídico, su posible interés como agente terapéutico en el SMet no termina en este ámbito, puesto que también se ha demostrado la actuación positiva de este alcaloide sobre la homeostasis de la glucosa, ya que disminuye la secreción de insulina y los valores de

glucosa sérica, al tiempo que incrementa la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los valores de HOMA-IR. Igualmente se ha apreciado tras el tratamiento con berberina un descenso del IMC y de la leptina.

- En un reciente metaanálisis que incluyó 27 ensayos clínicos, los autores concluyeron que la berberina se mostró eficaz en la homeostasis de la glucosa, hipertensión arterial e hiperlipidemia.

Los efectos secundarios descritos por los participantes en los distintos ECA fueron mínimos, si bien estos aparecieron con más frecuencia en los ensayos en que se emplearon dosis más altas.

Hay que tener en cuenta que la berberina puede actuar sobre algunas isoformas del CYT P450, así como con PgP (Glucoproteína P), implicado en el transporte de determinadas moléculas farmacológicamente activas, por lo que no se recomienda su uso concomitante con los siguientes fármacos: Metformina, Tacrolimus, Ciclosporina A, Inhibidores de la proteasa, Verapamilo, Tolbutamida, Midazolam, dextrometorfano, Losartan, Fenacetina, Digoxina y Quinidina, ya que podría afectar su biodisponibilidad.

- La dosis habitual empleada es de 1,2-1,8 g de berberina/día

## Caralluma adscendens

Es una planta suculenta comestible, conocida en India como un “alimento hambre”, supresor del apetito y calmante de la sed. Está incluida en la lista de plantas medicinales del Ministerio de Salud Indio y es ampliamente consumido como alimento, supresor del apetito y para tratar la diabetes.

Sus principales constituyentes son glicósidos del pregnano (caratubérsidos A y B, y derivados del boucerósido), de flavona y de megastigmano, saponósidos y principios amargos.

En el mercado se encuentra un extracto hidro-etanólico que contiene glicósidos del pregnano ( $\geq 25\%$ ), saponósidos ( $\geq 10\%$ ) y amargos ( $\geq 3\%$ ).

Los estudios preclínicos son indicativos de que los glicósidos del pregnano actúan a nivel del hipotálamo controlando el apetito, a través de un incremento del nivel de ATP en las neuronas hipotalámicas que regulan la ingesta de alimento, posiblemente mediante amplificación de la señal de la función sensora de la energía en el hipotálamo basal, incrementado el nivel de saciedad y suprimiendo la urgencia de comer. Según se ha observado en ensayos preclínicos, estos glicósidos de pregnano previenen la acumulación de grasa bloqueando la formación de ácidos grasos por la vía del acetato-malonato mediante inhibición de la citratoliasa.

En humanos, el extracto de *Caralluma* ha sido evaluado en personas con sobrepeso. Los datos obtenidos tras la administración de

1g/día de dicho extracto durante dos meses son indicativos de que el extracto de *Caralluma* parece suprimir el apetito y reduce el perímetro de la cintura cuando se compara con placebo.

- A su vez, en otro ECA de doce semanas de duración, se estudió el efecto de un extracto de *C. adscendens* (1g/día en dos tomas) en combinación con la ingesta alimentaria controlada y la actividad física en sujetos con sobrepeso y obesidad. A la terminación del ensayo, en el grupo tratado se observaron diferencias significativas en relación con el placebo en el perímetro de cintura y en la ratio cintura/cadera. El extracto de *Caralluma adscendens* es bien tolerado y los eventos adversos observados son leves y transitorios (malestar estomacal, gases intestinales, estreñimiento y dolor de estómago). Estos efectos secundarios generalmente desaparecen después de una semana de uso.

Está *Generalmente Reconocida como Segura* (GRAS). La seguridad a largo plazo se desconoce. No se aconseja en embarazo y lactancia, ya que no se han realizado estudios al respecto.

- La dosis apropiada depende de varios factores como la edad, la salud y otras condiciones diversas.
- Parece seguro consumir 500 mg de extracto de *Caralluma* 2 veces al día durante 60 días.

## Intervenciones dietéticas

Los estudios epidemiológicos muestran una asociación entre la dieta mediterránea y una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. En esta dieta predominan alimentos como verduras, legumbres, frutas, frutos secos, cereales integrales, pescado, leche y derivados, y aceite de oliva, con una ingesta balanceada de hidratos de carbono, un alto contenido en fibra y un bajo consumo de grasas saturadas. La die-

ta mediterránea también ha demostrado disminuir la incidencia de DM II.

La preocupación por la incidencia de la alimentación en el estado de salud, se ha traducido en la realización de varios estudios que han tenido como objetivo el establecimiento de la posible influencia de distintos patrones alimentarios sobre uno o más de los factores que definen al SMet (Tabla 11).

Tabla 11. Influencia de patrones alimentarios en el síndrome metabólico.

Estudio	Nº participantes	Patrón dieta	Principales resultados
ATTICA	3024	Dieta rica en cereales, pescados, legumbres, frutas y verduras vs Dieta con predominio de carne, patatas, alcohol	Asociación inversa con: Perímetro de cintura, Tensión arterial sistólica, TG, ↑c-HDL Menor riesgo de padecer SMet (13%)
FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study Group) Tuomilehto 2001	552 Tiempo de intervención: 4 años	Reducción de grasa total y saturada + aumento actividad física y consumo de fibra	↓Peso corporal ↓Incidencia DM II directamente relacionada con la pérdida ponderal
SUN	2563 Tiempo de intervención: 6 años	Dieta mediterránea	La mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció con disminución de todos los factores de SMet, con excepción de los niveles de glucosa
Baik y cols. (2013)	5251 Tiempo de intervención: 6 años	Dieta saludable: Pescados, mariscos, vegetales, algas, frutas, lácteos y cereales Dieta poco saludable: Arroz blanco, carne, bebidas azucaradas y fideos	Patrón dieta saludable asociado con un menor riesgo (24%) de desarrollar SMet
Uusutipa y cols. (2013)	263 Tiempo de intervención: 6 meses	Dieta nórdica isocalórica saludable (cereales integrales, frutos, bayas, vegetales, aceite de colza, tres raciones de pescado a la semana y productos lácteos bajos en grasa vs Dieta nórdica clásica	No modificación de sensibilidad a la insulina ni tolerancia a la glucosa. ↑c-HDL y ↓c-LDL, ↓ ratio APO-b/APO-A1 de IL-RA, marcador este último de inflamación en obesidad y síndrome metabólico
Subestudio 1 a partir de PREDIMED	772 Tiempo de intervención: 3 meses	Evaluación de dos dietas mediterráneas y de una dieta baja en grasa*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DMO: suplementación con 1 l de aceite de oliva/semana</li> <li>• DMN: Suplementación con 30 g/día de frutos secos</li> <li>• DBG: dieta baja en grasa</li> </ul>	DMO y DMN: ↓Presión arterial, glucemia y <i>ratio</i> c-HDL/C total, ↓ de resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos. C total y TG solo se redujeron en DMN DMO y DMN: ↓ moléculas inflamatorias /ICAM 1, VCAM 1 e IL6, en relación con DBG DMO: ↓ PCR DBG: ↓ IMC

\* En los tres grupos se aumentó la ingesta de vegetales, legumbres, frutas y pescado y se redujo de carne, dulces y lácteos, así como la de grasas saturadas.

Los datos procedentes de los estudios que se detallan en la tabla anterior permiten confirmar la influencia de la dieta sobre los factores implicados en el SMet, así como que los patrones dietéticos pueden resultar más precisos a la hora de valorar el riesgo de padecer la enfermedad que el análisis de alimentos o nutrientes individuales. Se confirma asimismo la importancia de la adherencia a una pauta dietética saludable, en la que entren a formar parte alimentos diversos, con presencia de carne y pescado acorde con la pirámide alimentaria, adecuada proporción de grasas saturadas e insaturadas y abundancia de frutas, verduras y legumbres. Como consecuencia, cabe concluir que una dieta variada y saludable, es la mejor elección de cara a la prevención del SMet.

Dentro de la dieta, teniendo en cuenta su posible impacto sobre los distintos factores que definen al SMet, han merecido especial consideración diversos componentes de la misma, tales como: hidratos de carbono, grasas, sodio y lácteos. Así, en lo que respecta a los hidratos de carbono (HC), está suficientemente demostrado que la disminución del aporte de HC en la dieta, además de la pérdida de peso que conlleva, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo cardiovascular, dos parámetros claves en el SMet a la vez que un aporte bajo en HC (< 130 gr/día) (26%) como parte de una dieta de 2000 calorías, disminuye la HbA1c y conduce a una reducción en el peso en periodos cortos de tiempo, por lo que podría ser beneficiosa.

Otro factor a tener en cuenta es el índice glucémico y la carga glucémica de los alimentos. Teóricamente, la ingesta elevada de HC con alto índice glucémico puede aumentar la resistencia a la insulina, por pérdida de función pancreática, por excesiva secreción de insulina o por glucotoxicidad de las células  $\beta$ ; por el contrario, los alimentos con bajo índice ayudarían a controlar la sensibilidad a la insulina, según se desprende de los estudios más recientes, en los que se incide en la idea de que los pacientes con una ingesta elevada de HC con alto índice glucémico aumentarían la resistencia a la insulina y tendrían un

peor control metabólico de su diabetes, ayudando en este control los de bajo índice glucémico. En este sentido, se ha demostrado en pacientes con SMet que el tipo de cereales que se emplean en la dieta puede tener importancia; así, una dieta basada en el centeno, provoca una regulación de los genes relacionados con la señalización de la insulina. Además, la acción de la insulina mejoró en los pacientes con una dieta en la que se utilizaba el centeno como hidrato de carbono y no lo hizo con la dieta en la que se utilizaban la avena, el trigo y la patata.

En el caso de las grasas, la intervención dietética irá encaminada a aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, disminuyendo el consumo de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos *trans*-, lo que reduce el riesgo de padecer diabetes tipo II. Además, el consumo de ácidos grasos mono- y poli-insaturados, inciden de forma favorable en la regulación de la presión arterial, la función endotelial, la coagulación y la resistencia a la insulina, cuestiones importantes en cuanto a la prevención y tratamiento de las complicaciones vasculares de la diabetes y del SMet. Por otra parte, se ha demostrado que las dietas enriquecidas en  $\Omega$ -3 hacen que la proporción de bacterias mayoritarias sea un tercio de *Firmicutes* respecto a dos tercios de *Bacteroidetes*, además de promover la secreción intestinal de fosfatasa alcalina, enzima responsable de una disminución de la producción de LPS (responsable en gran medida de la endotoxemia metabólica), una modulación de la permeabilidad del intestino y la disminución de la inflamación.

La dieta debe contener un porcentaje de grasa correspondiente al 25-35% del aporte calórico total, ya que con un aporte superior al 35% sería complicado conseguir un descenso en las cifras de c-LDL. Mientras que una ingesta inferior al 25% puede inducir un aumento de los TG y una disminución del c-HDL, con lo que podría agravarse una dislipidemia aterogénica.

Otro aspecto a considerar en la dieta es el contenido en sodio, cuya ingesta elevada está relacionada con la hipertensión arterial, tal y como avalan numerosos estudios, en los que se demuestra que la disminución de su aporte se relaciona de forma clara con una reducción de eventos cardiovasculares. En el caso del SMet, el control en el aporte de sodio es de gran importancia, ya que el aumento de la insulina que se produce facilitarí­a la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal e incrementaría la actividad simpática, la respuesta a angiotensina II y el acúmulo de  $Ca^{+2}$  intracelular.

Las recomendaciones dietéticas en cuanto al aporte de sodio en la dieta indican que este no debe ser inferior a 65-100 mmol. Asimismo, se recomienda el aporte de potasio en la dieta en una cantidad de 90 a 120 mmoles/día.

En cuanto al aporte de lácteos a la dieta, los estudios prospectivos muestran que la ingesta de 3-4 raciones diarias de productos lácteos, reduce la incidencia de la resistencia a insulina y la diabetes tipo II, y esto parece tener relación

con el calcio y vitamina  $D_3$ , ya que estos podrí­an modular la función de las células  $\beta$  del páncreas, la resistencia a insulina y la inflamación. Esta ingesta se ha asociado con una reducción del 29% del riesgo, por comparación con un consumo inferior a 2 lácteos diarios.

No se conoce el mecanismo por el que los lácteos, independientemente de su contenido en grasa, juegan su papel en el SMet, aunque podrí­a tener relación con varios puntos: el bajo índice glucémico de la leche y su contenido en calcio, vitamina D, ácidos grasos y proteínas. Además, algunos estudios han sugerido que algunos ácidos grasos bioactivos que forman parte de la grasa de la leche serí­an los responsables de los efectos antiinflamatorios y de la mejoría en cuanto a efectos metabólicos (Tabla 12). A ello hay que añadir que en distintos ensayos clínicos y observacionales, el consumo de yogurt y otros derivados lácteos se encuentra asociado con una reducción del riesgo de ganancia ponderal y, por tanto, de obesidad y del riesgo cardiovascular, si bien los mejores resultados en cuanto a disminución de riesgo de desarrollar SMet o DM II, han sido observados en el caso de alto consumo de productos lácteos desnatados.

Tabla 12. Asociación entre consumo de lácteos y factores de riesgo para el SMet.

Estudio	Patrón lácteo	Principales resultados
Ensayo clí­nico Beydoun (2008)	↑ consumo de yogurt	Asociación inversa con SMet
Metaanálisis (Estudio de cohortes) Chen M (2014)	↑ consumo de yogurt Ingesta total de lácteos	Asociación inversa con riesgo DM II (↓ 18%) Asociación inversa con hipertensión e hipercolesterolemia
Metaanálisis (Estudio de cohortes) Chen GC (2015)	Consumo de lácteos Por cada ración de lácteos/día	↓ 17% riesgo SMet ↓ 6% riesgo SMet

# Sumario y recomendaciones

## Síndrome Metabólico (SMet)

- El síndrome metabólico se ha considerado como una mezcla variable de problemas cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipemia aterogénica), diabetes II y obesidad central. Este síndrome, aumenta el riesgo cardiovascular, duplicando la probabilidad de padecer eventos cardiovasculares en los siguientes 5 a 10 años.
- La menopausia se asocia en muchos casos con un incremento en el C total y con cambios desfavorables en el perfil lipídico. Tras la menopausia se produce un incremento en la respuesta hiperlipémica postprandial, que se atribuye a cambios en el aclaramiento de los quilomicrones debidos al descenso del estradiol. Debido a que los estrógenos aumentan la eliminación del c-LDL estimulando la síntesis de ácidos biliares, la menopausia se relaciona con una disminución en la eliminación y por lo tanto con un aumento tanto de C total como de c-LDL. Al propio tiempo se ha observado un aumento de Lipoproteína a [Lp(a)] de la que se sabe que un valor elevado sería un factor de riesgo vascular vinculado al desarrollo de aterosclerosis prematura.

## Estrategia en el tratamiento del SMet

- En el SMet están implicados factores genéticos, metabólicos y ambientales, jugando en este último aspecto un papel muy relevante los hábitos dietéticos.
- La obesidad desempeña un rol fundamental, ya que el tejido adiposo visceral es muy activo en la liberación de algunas sustancias que podrían favorecer la aparición de un estado proinflamatorio, de riesgo de infarto y/o de daño endotelial; por ello la reducción de peso es básica en el tratamiento del SMet, debido a que la obesidad se considera como un factor agravante de la resistencia a la insulina y los problemas cardiovasculares.
- En consecuencia, el tratamiento del SMet pasa en primer lugar por contemplar los factores modificables y establecer las oportunas correcciones cuando se observa dieta inadecuada, hábitos tóxicos y/o sedentarismo. En la reducción de peso desempeñan un papel preponderante el aumento de la actividad física, el abandono del sedentarismo y la reducción de la ingesta calórica.
- Las medidas encaminadas a restaurar el normopeso han de ir acompañadas del adecuado tratamiento de la DM II y de la actuación sobre los factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, hipertensión).

## Estilo de vida

- El ejercicio físico es una medida fundamental la prevención de la diabetes. El ejercicio físico mejora el control glucémico, la sensibilidad a la insulina, la prevención de la DM II y la reducción de sus complicaciones.
- Aunque el consumo de alcohol y tabaco se relaciona con una mayor incidencia de diabetes y síndrome metabólico, parece que en el caso del alcohol, su consumo moderado puede ser beneficioso.

- Cambios de estilo de vida, tales como el desorden horario, falta de sueño, estrés y las dietas excesivamente ricas, son seguidos por la interrupción del ciclo sueño / vigilia y otros ritmos circadianos que se asocian con el reciente aumento de enfermedades metabólicas.

## Intervenciones dietéticas

- Se aconseja la restricción de grasas saturadas, grasas *trans*, colesterol dietético e HC (*hidratos de carbono*) de índice glucémico alto, una disminución de la ingesta de azúcares simples y un incremento en la ingesta de cereales, frutas y verduras. Se aconseja también el aumento de fibra, de alimentos con contenido en ácidos grasos poliinsaturados ( $\Omega 3$ ;  $\Omega 7$ ;  $\Omega 9$ ) y esteroles vegetales. Con estas medidas se estima que se puede conseguir hasta un 27% de reducción de c-LDL.
- En particular, la intervención dietética debe ir encaminada a aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (PUFA), que junto a la disminución en la ingesta de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos *trans*-, reduce el riesgo de padecer diabetes tipo II. Además el consumo de ácidos grasos mono- y poli-insaturados, incide de forma favorable en la regulación de la presión arterial, la función endotelial, la coagulación y la resistencia a la insulina, cuestiones importantes en cuanto a la prevención y tratamiento de las complicaciones vasculares de la diabetes y del síndrome metabólico.
- Las dietas enriquecidas en  $\Omega$ -3 hacen que la proporción de bacterias mayoritarias sea un tercio de *Firmicutes* respecto a dos tercios de *Bacteroidetes*, además de promover la secreción intestinal de fosfatasa alcalina, enzima responsable de una disminución de la producción de LPS (responsable en gran medida de la endotoxemia metabólica), una modulación de la permeabilidad del intestino y la disminución de la inflamación.
- La disminución del aporte de HC en la dieta, además de la pérdida de peso que conlleva, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo cardiovascular, dos parámetros claves en el SMet a la vez que un aporte bajo en HC (< 130 g/día) (26%) como parte de una dieta de 2.000 calorías, disminuye la HbA1c y conduce a una reducción en el peso en periodos cortos de tiempo, por lo que podría ser beneficiosa.
- El consumo de cereales integrales ayuda a controlar la resistencia a la insulina, y disminuye por tanto la prevalencia del SMet.
- Las dietas vegetarianas y veganas parecen tener un impacto mayor sobre la presión arterial, la homeostasis de la glucosa y la circunferencia abdominal y menor sobre los triglicéridos y el HDL colesterol.
- La ingesta de 3-4 raciones diarias de productos lácteos, reduce la incidencia de la resistencia a insulina y la diabetes tipo II, y esto parece tener relación con el calcio y vitamina D<sub>3</sub>, ya que estos podrían modular la función de las células  $\beta$  del páncreas, la resistencia a insulina y la inflamación. Esta ingesta se asocia con una reducción del 29% del riesgo comparándola con el consumo de menos de 2 lácteos diarios.
- Las dietas hiperproteicas producen una pérdida de peso significativo si bien el análisis de su microbiota fecal y metabolitos muestra cambios que pueden ser perjudiciales para la salud del colon: disminución de AGCC, especialmente butirato, con una reducción en *Roseburia/Eubacterium* rectal.
- La proteína de soja se puede aconsejar como coadyuvante en el tratamiento de las dislipemias a dosis de 25 g/día, distribuida en las principales comidas.

- Las personas con SMet tienen bajos recuentos de genes por diversidad bacteriana baja y son buenas respondedoras a la intervención nutricional baja en grasas y alta en proteínas e HC de bajo índice glucémico, con alto contenido en fibra (frutas y verduras).

## Probióticos

- Existe una asociación inversa entre la riqueza microbiana intestinal y el riesgo metabólico, donde las personas con riqueza bacteriana baja (<480.000 genes bacterianos) consumen menos fruta, vegetales y pescado, en comparación con los individuos con alta riqueza bacteriana. Así mismo, se ha constatado que la prevalencia de la baja riqueza bacteriana en personas obesas, aumenta el riesgo metabólico (8-40%).
- Las cepas probióticas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado mejorar la obesidad, la inflamación y las complicaciones metabólicas asociadas a través de varios mecanismos, que incluyen la inhibición de la adherencia de patógenos a la mucosa intestinal, estabilización de la estructura de la comunidad microbiana y mejoras en la integridad de la mucosa y la función de barrera por enfermedad, lesión o estrés.
- Las preparaciones probióticas que contienen cepas de *Bifidobacterium* solos o en combinación con otras bacterias, *Bifidobacterium* spp., *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus gasseri* BNR17 y SBT2055 (LG2055) y *Lactobacillus plantarum* han sido probados en estudios clínicos, en los que se ha observado una disminución significativa en el peso corporal, IMC, así como en la grasa visceral y subcutánea, siendo estos efectos específicos para cada cepa.
- Los probióticos son considerados seguros y como contraindicación estarían los pacientes con la función inmune comprometida.

## Prebióticos, Fibra Dietética y Simbióticos

- Los sustratos más aceptados como prebióticos incluyen la inulina, fructooligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS) y lactulosa, de origen sintético esta última.
- Se han demostrado y confirmado diversas funciones de los prebióticos que pueden contribuir a su actividad frente a la obesidad.
  - Efecto “saciante”, por aumento del péptido intestinal GLP-1 y del péptido PYY, implicados ambos en el metabolismo de la glucosa y homeostasis energética y reducción de la grelina (disminuyendo la ingesta de alimentos a través de efectos en hipotálamo y tronco encefálico).
  - Reducción LPS plasmático
  - Aumento producción de GLP-2
  - Mejora la función de barrera de mucosa (disminución de la permeabilidad intestinal)
  - Modula la secreción de insulina a través de la incretina y la motilidad gastrointestinal
  - Aumento de Bifidobacterias
  - Aumento en la producción de AGCC.
- El riesgo metabólico disminuye en mujeres obesas por la ingesta diaria de 6 gramos al día de prebióticos (FOS, inulina).
- La fibra dietética o alimentaria se define como la parte comestible de las plantas que son resistentes a la digestión y absorción en el intestino delgado, con fermentación completa o parcial en el intestino grueso. Desde un punto de vista químico es la suma de lignina y polisacáridos no ami-

láceos de la fibra. Desde una perspectiva nutricional, se entiende el concepto de fibra como aquel término que hace referencia a diversos hidratos de carbono y la lignina, que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivos humanos pero que pueden ser fermentadas por la microbiota colónica y/o excretadas parcialmente por las heces.

- La ingesta diaria de 10-25 gramos de fibra soluble incidiría en una mejora de la dislipidemia aterogénica.

## Polifenoles

- La administración de 500 mg/día de un extracto de olivo da lugar, además de disminuir los niveles de TG, a un descenso de los valores de la presión arterial similar a la del Captopril.
- La administración diaria y continuada de 700 ml/día de zumo de arándano americano mejora el status oxidativo, la dislipemia y los valores de los marcadores de la inflamación, así como un aumento significativo en adiponectina y un descenso de homocisteína, cuyas proporciones relativas se encuentran alteradas en pacientes diagnosticados de SMet.
- La administración durante tres meses de 1g/día de extracto de té ocasionan un descenso significativo de la circunferencia de cintura y del IMC y de la grasa visceral, así como un descenso significativo del C total, c-LDL, TG y del peso corporal, en comparación con el grupo placebo, sin apreciarse efectos adversos relevantes.
- La administración de 54 mg/día de genisteína da lugar a una significativa mejora en la función endotelial, con disminución de las moléculas de adhesión ICAM y VCAM, así como a un descenso de la glucosa basal. Además, la administración diaria de 40 mg de isoflavonas a mujeres en etapa menopáusica ocasiona a partir de seis meses del inicio del estudio, un cambio significativo en los valores de HOMA-IR. Estos datos permiten recomendar la ingesta diaria de preparados de isoflavonas que contengan 50 mg de genisteína.
- La administración diaria de 500 mg de un extracto seco de canela de Ceilán, equivalente a 10 gramos de la misma, da lugar a una disminución significativa de los valores de glucosa en ayunas y del HOMA-IR.

## Levadura roja de arroz

- Los resultados de los estudios realizados con preparados de levadura de arroz rojo apuntan a que complementos alimenticios que aporten dosis diarias de 10 mg de monacolina pueden reducir la colesterolemia, la hs-CRP (Proteína C reactiva de alta sensibilidad), la Lp(a) y marcadores de remodelado vascular de forma segura, con una baja incidencia de efectos secundarios.
- Teniendo en cuenta los resultados de los estudios revisados y las alegaciones aceptadas por la EFSA puede concluirse que estos preparados, junto a las oportunas correcciones de estilo de vida antes señaladas, podrían resultar beneficiosos para:
  1. Personas con niveles de triglicéridos y colesterol LDL leve o moderadamente elevados.
  2. Personas con colesterol LDL >100 mg/dl, a las que se recomiendan cambios en el estilo de vida pero aún no inician tratamiento farmacológico.
  3. Personas intolerantes a las estatinas.

Todo ello siempre que no sigan tratamiento farmacológico para otras condiciones de salud que contraindique su uso, no estén embarazadas o en periodo de lactancia.

## Ajo y Brócoli

- Los preparados de ajo actúan sobre distintos factores de riesgo cardiovascular ya que disminuyen los valores de C total y c-LDL, inhiben la agregación plaquetaria y mejoran la función endotelial y la elasticidad de los vasos sanguíneos, con incremento del flujo sanguíneo periférico. Se ha observado así mismo un discreto descenso de la presión arterial.
- En cuanto a su posología, se recomienda el empleo de 1 diente de ajo/día, o bien 0,5-1g de polvo de ajo desecado. En el caso del AGE, la dosis recomendada es de 2,4/g día. No está recomendado su uso continuado en pacientes sometidos a terapias anticoagulantes. Parece adecuado suspender su administración al menos una semana antes de cualquier intervención quirúrgica debido a su efecto sobre la agregación plaquetaria.
- La administración de 10 g/día de brotes desecados de brócoli da lugar a una mejoría en el estatus oxidativo así como en el perfil lipídico de los pacientes, con disminución de la *ratio* entre el LDL oxidado y el c-LDL, incremento en c-HDL y descenso de los TG; la resistencia a la insulina también se ve afectada por la administración diaria de 10 g de brotes de brócoli.

## Esteroles/Estanoles

- Los esteroles/estanoles a dosis de 2-2,5 g/día producen un descenso de los niveles plasmáticos de colesterol (10%) y del c-LDL (10-14%).
- Los datos sobre seguridad indican que los efectos secundarios de esteroles y estanoles son raros y de escasa relevancia, debido a que los fitosteroles y, sobre todo, los fitostanoles son escasamente absorbidos en el intestino.
- Por su carácter lipofílico pueden dar lugar a una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles. La administración de altas dosis ( $\geq 20$  g/día), muy superiores a las recomendadas (2-2,5 g/día) produce ocasionalmente diarrea en humanos.

## Melatonina

- La administración diaria de 8 mg de melatonina/día da lugar a una disminución de distintos parámetros implicados en el SMet, tales como circunferencia de cintura, TG y valores sistólico y diastólico de la presión arterial, sin observación de efectos secundarios.

## Ubiquinol (Coenzima Q10)

- El ubiquinol, en dosis diarias comprendidas entre 30-200 mg según el caso, puede ser indicado como coadyuvante en el tratamiento de hipertensión arterial, aterosclerosis, disfunción endotelial, diabetes y en pacientes sometidos a tratamiento con estatinas. No se aconseja su administración en embarazo y lactancia, así como en pacientes con procesos cancerosos.

## Chitosán

- La administración de chitosán (3 g/día) induce una reducción significativa del peso, de los niveles de C total (20-30%) y de la presión arterial sistólica y diastólica, sin modificación de los valores de c-HDL. Posteriormente en un ECA de tres meses de duración (2,25 g de chitosán/día), se observó un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina, junto con el descenso del IMC, peso corporal, perímetro de cintura y TG. El consumo excesivo puede causar malestar intestinal.

Debe tomarse con precaución en el caso de medicación concomitante con anticoagulantes y distanciarse de la administración de vitaminas, minerales y fármacos pues podría interferir en su absorción.

## Berberina

- Los resultados procedentes de un metaanálisis permiten concluir que la berberina es eficaz en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, así como en la hipertensión arterial e hiperlipidemias [↓ C total (29%), TG (35%) y c-LDL (25%)]. Los efectos secundarios descritos son mínimos. Se recomienda no administrar de forma concomitante con fármacos en cuya metabolización se encuentre implicado el CYT P450, o en cuyo proceso de absorción intestinal intervenga la Pgp, ya que su biodisponibilidad podría verse alterada. Las dosis más habituales se encuentran comprendidas entre 1,2-1,8 g de berberina/día.

## Caralluma

- Tras la administración durante un periodo de hasta dos meses de extracto de *Caralluma adscendens* a dosis de 1 g/día repartido en dos tomas, se aprecian diferencias significativas en el perímetro de cintura y en la ratio cintura/cadera. Este extracto es bien tolerado y los eventos adversos observados son leves y transitorios (malestar estomacal, gases intestinales, estreñimiento y dolor de estómago), desapareciendo después de una semana de uso.

Tabla 13. Actuación de diversos productos naturales sobre distintos factores implicados en el SMet.

Producto natural	Dosis/día	Principales beneficios	Observaciones
Olivo	500 mg/día de extracto	↓PA ↓TG	
Arándano americano	700 ml/día de zumo	Mejora en dislipemia	En personas sensibles: acidez gástrica
Hibisco	125 mg/kg de extracto	↓PA, ↓c-LDL, ↓C total y TG ↑c-HDL	
Té negro Té verde	1 g extracto	↓CC, ↓IMC, ↓GV, ↓c-LDL, ↓C total y TG	Sensibilidad a la cafeína Tratamiento con antihipertensores Administrar por la mañana y al mediodía
Café verde	1 g extracto	↓hiperglucemia postprandial ↓IMC, peso corporal y % grasa	
Cacao	25 g de chocolate negro 450-900 mg flavanoles del cacao	↓PA, C total y c-LDL, ↑c-HDL ↑sensibilidad a la insulina	
Isoflavonas de soja y de trébol rojo	50 mg de genisteína	↓IMC, ↓C total, c-LDL y Lp (a).	

Sigue en la página siguiente →

Viene de la página anterior

Producto natural	Dosis/día	Principales beneficios	Observaciones
Granado	Zumo 250 ml Ac. semillas 400 mg	↓TG, C total, c-LDL, TG/ c-HDL ↑c-HDL	
Ajo	1 diente de ajo 2,4 g de AGE	↓PA, ↓Agregación plaque- taria ↓C total, c-LDL y TG	Olor aliáceo de aliento y piel. Cautela en pacientes sometidos a terapia anti-coagu- lante.
Brócoli	10 g brotes	↓TG, ↑c-HDL ↓Insulina sérica	
Esteroles y estanoles	2-2,5 g	↓C total y c-LDL	Pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario
Ácidos Ω-3, EPA, DHA	2 g de Ω-3	C total y c-LDL ↓mediadores inflamación	No administrar ALA en caso de degeneración macular
	2-4g EPA/DHA	↓lipogénesis ↓TG y c-VLDL ↑c-HDL	
Levadura roja de arroz	600-1200 mg extracto 10 mg monacolina	↓C total, c-LDL, TG, ↑ c-HDL, ↓C total/ c-HDL ↓glucemia e insulinemia posprandial ↓PCR	No se aconseja su uso concomitante con:Itraconazol, Ketoconazol, Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, inhibidores de la proteasa y Nefazadona Desaconsejado en embarazo y lactancia Vigilancia del tiempo de protrombina en pacientes tratados con anti- coagulantes
Melatonina	5-8 mg	↓PA, CC, IMC, TG y c-LDL ↑Sensibilidad a la insulina	
Chitosán	3 g	↓peso corporal, C total y PA	En personas sensibles puede causar malestar intestinal. Precaución en pacientes tratados con anticoagulantes.
Berberina	500 mg, dos veces al día	↓TG, C total, c-LDL, PA, CC, peso corporal, glucemia en ayunas, niveles postprandiales de glucemia, niveles de insulina, leptina. ↑sensibilidad a la insulina	Puede causar malestar intestinal. Posibilidad de interacción con otros fármacos.
<i>Caralluma</i>	500 mg, dos veces al día	↓apetito, CC y <i>ratio</i> cintu- ra/cadera	Puede aparecer meteorismo y molestias estomacales leves

## Bibliografía

1. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie J-M, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760-767.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
3. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sack FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006 ;47: 296-308
4. Arora E, Khajuria V, Tandon VR, Sharma A, Mahajan A, Gillani ZH, Choudhary N. To evaluate efficacy and safety of *Caralluma fimbriata* in overweight and obese patients: A randomized, single blinded, placebo control trial. *Perspectives in Clinical Research* 2015;6:39-44
5. Asghari G, Sheikholeslami S, Mirmiran P, Chary A, Hedayati M, Shafiee A, Azizi F. Effect of pomegranate seed oil on serum TNF- level in dyslipidemic patients. *Int J Food Sci Nutr* 2012;63:368-371
6. Astell KJ, Mathai ML, McAinch AJ, Stathis CG, Su XQ. A pilot study investigating the effect of *Caralluma fimbriata* extract on the risk factors of metabolic syndrome in overweight and obese subjects: a randomised controlled clinical trial. *Comp Ther Med* 2013; 21:180-189
7. Astrup A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1235S-1242S
8. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3068-3075.
9. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmaillzadeh A, Padyab M, Hu FB, et al. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:735-741.
10. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014; 186: 649-657
11. Bahadoran Z, Tohidi M, Nazeri P, Mehran M, Azizi F, Mirmiran P. Effect of broccoli sprouts on insulin resistance in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Food Sci Nutr* 2012;63: 767-771.
12. Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseiniapanah F, Rajab A, Asghari G, Azizi F. Broccoli sprouts powder could improve serum triglyceride and oxidized LDL/LDL-cholesterol ratio in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96:348-354.
13. Baik I, Lee M, Jun N-R, Lee J-Y y Shin C. A healthy dietary pattern consisting of a variety of food choices is inversely associated with the development of metabolic syndrome. *Nutr Res Pract* 2013;7:233-241.
14. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J* 2002;1:4-17.
15. Barriga J, Castelo-Branco C, Chedraui P, Hidalgo L, Veas P. Educational and organizational interventions used to improve the knowledge of metabolic syndrome among postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2008;90:444-446.
16. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830-839
17. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesaro M, Di Fede G, Cusumano G, et al. "The Linosa Study": epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:455-461
18. Beltrán E. Isoflavonas y riesgo cardiovascular en la menopausia. *Gin Obstr Clin* 2005;6:159-165.
19. Beserra BT, Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MG, Trindade EB. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clin Nutr* 2015;34:845-858
20. Beydoun MA, Gary TL, Caballero BH, Lawrence RS, Cheskin LJ, Wang Y. Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1914-1925.
21. Bhupathiraju SN, Pan A, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Changes in coffee intake and subsequent risk of type 2 diabetes: three large cohorts of US men and women. *Diabetologia* 2014;57:1346-1354
22. Bianchi A. Los extractos de *Monascus purpureus* en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis. *Rev Fitoter* 2004;4:117-127

23. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB y Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate diet weight loss dieta compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2009;90: 23-32
24. Budoff MJ, Takasu J, Flores FR, Niihara Y, Lu B, Lau BH et al. Inhibiting progresión of coronary calcification using aged garlic extract in patients receiving statin therapy: a preliminary study. *Prev Med* 2004; 39:985-991.
25. Cani PD, Osto M, L Geurts, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012;3:279-288.
26. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:567-572.
27. Cardinali DP, Pagano ES, Scacchi PA, Reynoso R, Scacchi P: Disrupted chronobiology of sleep and cytoprotection in obesity: possible therapeutic value of melatonin. *Neuroendocrinol Letters* 2011;32: 588-606
28. Cardinali DP, Scacchi PA: Chronophysiology of melatonin: therapeutical implications. *The Open Neuroendocrinology Journal* 2010;3:72-84
29. Cardinali DP, Cano P, Jiménez-Ortega V, Esquifino AI: Melatonin and The Metabolic Syndrome. *Physiopathologic And Therapeutical Implications. Neuroendocrinology* 2011; 93:133-142
30. Chedraui P, Pérez-López FR, Hidalgo L, Villacreses D, Domínguez A, Escobar GS, et al. Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014;1-7.
31. Chedraui P, San Miguel G, Villacreses D, Dominguez A, Jaramillo W, Escobar GS, et al. Assessment of insomnia and related risk factors in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas* 2013;74:154-159
32. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med* 2014;12: 215-228
33. Chen M, Pan A, Malik VS, Hu FB. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:735-747
34. Chen GC, Szeto IMY, Chen LH, Han SF, Li YJ, Hekezen R, Qin LQ. Dairy products consumption and metabolic syndrome in adults: systematic review and meta-analysis of observational studies. 2015. *Scientific RepoRts* 5:14606.
35. Cicero AF, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D'Addato S, Reggi A et al. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 2013;33:622-628
36. Cooper R, Morré DJ, Morré DM. Medicinal benefits of green tea: part I. Review of noncancer health benefits. *J Alt Comp Med* 2005;11:521-528.
37. Davis N, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1147-1152
38. Davison K, Howe PR. Potential Implications of Dose and Diet for the Effects of Cocoa Flavanols on Cardiometabolic Function. *J Agric Food Chem.* 2015; 63:9942-9947.
39. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:2206-2217.
40. Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complications* 2006;20:361-366.
41. Di Renzo L, Rizzo M, Sarlo F, Colica C, Iacopino L, Domino E, Sergi D, De Lorenzo A. Effects of dark chocolate in a population of normal weight obese women: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:2257-2266
42. Durak I, Kavutcu M, Aytac B, Avci A, Devrim E, Özbek H, Öztürk HS. Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. *J Nutr Biochem* 2004;15:373-377.
43. Ebert S, Baxheinrich A, Lee-Barkey YH, Tschoepe D, Wahrburg U, Stratmann B. Effects of an energy restricted diet rich in plant-derived alpha linolenic acid on systemic inflammation and endothelial function in overweight-to-obese patients with metabolic syndrome traits. *British J Nutr* 2014;112:1315-1322
44. El Maghraoui A, Rezqi A, El Mrahi S, Sadni S, Ghazlani I, Mounach A. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord* 2014;14:93.
45. Engler MB, Engler MM. The emerging role of flavonoid-rich cocoa and chocolate in cardiovascular health and disease. *Nutr Rev.* 2006;64:109-118.
46. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, et al. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:197-204
47. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;76:147-151
48. Esser D, Mars M, Oosterink E, Stalmach A, Müller M, Afman LA. Dark chocolate consumption improves leukocyte adhesion factors and vascular function in overweight men. *FASEB J.* 2014;28:1464-1473.

49. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A Randomized Trial. *Annals Internal Med.* 2006; 145:1-15
50. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12:CD010405.
51. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO. A randomized trial of low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med.* 2003;348:2082-2090.
52. Gao D, Ning N, Wang C, Wang Y, Li Q, Meng Z, Liu Y, Li Q, et al. Dairy Products Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Dose-Response MetaAnalysis. *Plos One* 2013;8:e73965.
53. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Madrid JA. Chronobiology and obesity: the orchestra out of tune. *Clin Lipidol* 2010;5:181-8.
54. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:127-134
55. Garrido A, De la Maza MP, Hirsch S, Valladares L. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturitas* 2006;54:270-276
56. Georg Jensen M, Pedersen C, Kristensen M, Frost G, Astrup A. Review: efficacy of alginate supplementation in relation to appetite regulation and metabolic risk factors: evidence from animal and human studies. *Obes Rev.* 2013;14(2):129-44.
57. Georg Jensen M, Kristensen M, Astrup A. Effect of alginate supplementation on weight loss in obese subjects completing a 12-wk energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(1):5-13.
58. Gómez-Arbeláez D, Lahera V, Oubiña P, Valero-Muñoz M, de Las Heras N, Rodríguez Y, et al. Aged garlic extract improves adiponectin levels in subjects with metabolic syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:285795.
59. Goyal A, Terry PD, Superak HM, Nell-Dybdahl CL, Chowdhury R, Phillips LS, Kutner MH. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;18,6:124-134
60. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512-519
61. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2010;105:198-204.
62. Harenberg J, Giese C, Zimmermann R. Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1988;74: 247-249.
63. Hashemi M, Kelishadi D, Hashemipour M, Zakarameli A, Khavarian N, Ghatrehsamani S, Poursafa P. Acute and long-term effects of grape and pomegranate juice consumption on vascular reactivity in paediatric metabolic syndrome. *Cardiol Young* 2010; 20:73-77
64. Heber D, Seeram NP, Wyatt H. Safety and antioxidant activity of a pomegranate ellagitannin-enriched polyphenol dietary supplement in overweight individuals with increased waist size. *J Agric Food Chem* 2007;55:10050-10054
65. Hernández-González SO, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Robles-Cervantes JA. Chitosan improves insulin sensitivity as determined by the euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in obese subjects. *Nutr Res.* 2010;30:392-395.
66. Hlebowicz J, Drake I, Gullberg B, Sonestedt E, Wallström P, Persson M, Nilsson J, Hedblad B, Wirfält E. A high diet quality is associated with lower incidence of cardiovascular events in the malmö diet and cancer cohort. *PLoS One.* 2013 8:e71095.
67. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345: 790-797.
68. Huang J, Frohlich J, Ignaszewski AP. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. *Can J Cardiol* 2011;27:488-505
69. Indhavivadhana S, Rattanasrithong P. The relationship between bone mineral density and metabolic syndrome in peri- and post-menopausal Thai women. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Nov;292(5):1127-33.
70. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18: 604-610.
71. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-1575.
72. Jokura H, Watanabe I, Umeda M, Hase T, Shimotoyodome A. Coffee polyphenol consumption improves postprandial hyperglycemia associated with impaired vascular endothelial function in healthy male adults. *Nutr Res* 2015; 35:873-881.
73. Jones ML, Martoni CJ, Padres M, Prakash S. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr* 2012;107:1505-1513
74. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD003892.

75. Jung EY, Jun SC, Chang UJ, Suh HJ. L-ascorbic acid addition to chitosan reduces body weight in overweight women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2014;84:5-11
76. Kallio P. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1417-1427.
77. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-978.
78. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2014;111:1147-1161
79. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004467.
80. Kerkhoffs DAJM, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP. Effects on the human serum lipoprotein profile of  $\beta$ -glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *J Nutr* 2002;132:2494-2505.
81. Kim Y, Je Y. Dietary Fiber Intake and Total Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2014; 180(6):565-573.
82. Kim YS, Xun P, Iribarren C, Van Horn L, Steffen L, Davi GL, Siscovick D, Liu K, He K. Intake of fish and long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and incidence of metabolic syndrome among American young adults: a 25-year follow-up study. *Eur J Nutr*. 2016 June; 55 (4):1707-16
83. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Georgousopoulou EN, Metaxa V et al. Effects of alcohol consumption and the metabolic syndrome on 10-year incidence of diabetes: the ATTICA study. *Diabetes Metab*. 2015;41:152-159.
84. Kozirog M, Poliwczak AD, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2011;50:261-266
85. Kuriyan R, Raja T, Srinivas SK, Vaz M, Rajendran R, Kurpad AV. Effect of *Caralluma fimbriata* extract on appetite, food intake and anthropometry in adult Indian men and women. *Appetite* 2007;48:338-344
86. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;161: 69-81
87. Lee SW, Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, You YO, Kim JH. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:541-548
88. Lee TC, Ivester P, Hester AG, Sergeants S, Case LD, Morgan T et al. The impact of polyunsaturated fatty acid-based dietary supplements on disease biomarkers in a metabolic syndrome/diabetes population. *Lipids Health Disease* 2014;13:196-205
89. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Increased levels of circulating soluble CD14 but not CD83 in infants are associated with early intestinal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Nature* 2006;444:1022-1023.
90. Lindsay KL, Brennan L, Kennelly MA, Maguire OC, Smith T, Curran S, et al. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:496.e1-11.
91. Liu L, Zhao SP, Cheng YC, Li YL. Xuezhikang decreases serum lipoprotein(a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2003;49:1347-1352.
92. Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebo V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*. 2006;1:4.
93. Llana P, González C, Fernández-Iñarrea J, Alonso A, Díaz F, Pérez-López FR. Soy isoflavones improve insulin sensitivity without changing serum leptin among postmenopausal women. *Climacteric*. 2012;15:611-620.
94. Llana P, Gonzalez C, Fernandez-Iñarrea J, Alonso A, Diaz-Fernandez MJ, Arnott I, Ferrer-Barriendos J. Soy isoflavones, Mediterranean diet, and physical exercise in postmenopausal women with insulin resistance. *Menopause*. 2010;17(2):372-378.
95. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cut off points for waist circumference: the di@bet.es study. *Acta Diabetol*. 2013;50:615-623.
96. Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di Stefano V et al. Efficacy of genistein aglycone on some cardiovascular risk factors and homocysteine levels: A follow-up study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:332-340
97. Maron DJ, Lu GP, Cai NS, Wu ZG, Li YH, Chen H, et al. Cholesterol-lowering effect on a theaflavin-enriched green tea extract: a randomised controlled trial. *Arch Intern Med* 2003;163:1448-1453.
98. Martins SL, Silva HF, Novaes MR, Ito MK. Therapeutic effects of phytosterols and phytosterols in cholesterolemia. *Arch Latinoam Nutr* 2004;54:257-263.
99. McPherson TB, Ostlund RE, Glodberg AC, Bateman JH, Schimmoeller L, Spilburg CA. Phytosterol tablets reduce human LDL-cholesterol. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:889-896.
100. Merritt JC. Metabolic syndrome: soybean foods and serum lipids. *J Nat Med Assoc* 2004;96:1032-1040
101. Mertens-Talcott SU, Jilka -Stohlawetz P, Ríos J. Absorption, metabolism, and antioxidant effects of

- pomegranate (*Punica granatum*) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. *J Agric Food Chem* 2006;54:8956-8961
102. Michalakis K, Coppack SW. Primary ovarian insufficiency: relation to changes in body composition and adiposity. *Maturitas* 2012;71:320-325
  103. Mirmiran P, Fazeli MR, Asghari G, Shafiee A, Azizi F. Effect of pomegranate seed oil in hyperlipidaemic subjects: A double blind placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;104:402-406
  104. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* 2014;5:190.
  105. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421
  106. Navarro MC, Ortega T, Mata P, Arroyo R. Productos naturales para la salud cardiovascular. INFITO, Madrid, 2015
  107. Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomized controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001;156:329-337.
  108. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Attar MJH, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2631-2635
  109. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Stefanadis C. The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: The ATTICA study. *J Am Diet Assoc* 2007; 107:979-987
  110. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1751-1759
  111. Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis* 2015;243:449-461.
  112. Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001; 154:495-503
  113. Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extracts inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans *J Nutr* 2000;130:2662-2665.
  114. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-2029.
  115. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Shuran MA. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Annals Med* 2012;44:564-577
  116. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, Malvezzi M, Parazzini F. Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2010;17:1080-1086
  117. Rice BH. Dairy and Cardiovascular Disease: A Review of Recent Observational Research. *Curr Nutr Rep*. 2014;3:130-138.
  118. Rostami A, Khalili M, Haghghat N, Eghtesadi S, Shidfar F, Heidari I, et al. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves blood pressure in patients with diabetes and hypertension. *ARYA Atheroscler*. 2015; 11:21-29.
  119. Ruger M, Scheer FA. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:245-260.
  120. Ruscica M, Gomaschi M, Mombelli G, Macchi C, Bosisio R, Pazzucconi F, Pavanello C, Calabresi L, Arnoldi A, Sirtori CR, Magni P. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus. *J Clin Lipidol* 2014;8:61-68
  121. Ryu KJ, Park HT, Kwon DH, Yang KS, Kim YJ, Yi KW, Shin JH, Hur JY, Kim T. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Menopause*. 2015 Nov; 22(11):1239-45.
  122. Salazar N, Dewulf EM, Neyrinck AM, Bindels LB, Cani PD, et al. Inulin/type fructans modulate intestinal Bifidobacterium species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. *Clin Nutr* 2015;34:501-507.
  123. Sartore G, Burlina S, Ragazzi E, Ferraresso S, Valentini R, Lapolla A. Mediterranean Diet and Red Yeast Rice Supplementation for the Management of Hyperlipidemia in Statin-Intolerant Patients with or without Type 2 Diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:743473.
  124. Sasazuki S, Kodama H, Yoshimasu K, Liu Y, Washio M, Tanaka K, et al. Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Ann Epidemiol* 2000;10:401-408.
  125. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab* 2015;66 Suppl 2:7-12
  126. Shang Q, Liu Z, Chen K, Xu H, Liu J. A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:636547.

127. Shen J, Obin MS, Zhao L. Review The gut microbiota, obesity and insulin resistance *Molecular Aspects of Medicine* 2013;34:39-58
128. Shin A., Lim S-Y., Sung J., Shin H-R. Y Kim J. Dietary Intake, Eating Habits, and Metabolic Syndrome in Korean Men. *J Am Diet Assoc* 2009;109:633-640.
129. Sniijder MB, van der Heijden, Amber AWA, van Dam RM, Stehouwer CD, Hiddink GJ, Nijpels G, et al. Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:989-995
130. Solà R, Valls RM, Puzo J, Calabuig JR, Brea A, Pedret A, Moriña D, Villar J, Millán J, Anguera A. Effects of Poly-Bioactive Compounds on Lipid Profile and Body Weight in a Moderately Hypercholesterolemic Population with Low Cardiovascular Disease Risk: A Multicenter Randomized Trial. *PLoS One*. 2014 ;9:e101978.
131. Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm EB, Willett WC, Manson JE. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among woman with type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2000;102:494-449.
132. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:895-901
133. Spilburg CA, Goldberg AC, McGill JB, Stenson WF, Racette SB, Bateman J et al. Fat-free foods supplemented with soy stanol-lecithin powder reduce cholesterol absorption and LDL cholesterol. *J Am Diet Assoc* 2003;103:577-581.
134. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, Crisafulli A, D'Anna R, Corrado F et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2002;163:339-347.
135. Stančáková A, Laakso M. Genetics of metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:243-52.
136. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912-22.
137. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2000;133:420-429.
138. Su HY, Lee HC, Cheng WY, Huang SY. A calorie-restriction diet supplemented with fish oil and high-protein powder is associated with reduced severity of metabolic syndrome in obese women. *Eurp J Cli Nutr* 2015;69:322-328
139. Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, Lasley B, Sowers M, Johnston J, et al. Reproductive hormones and obesity:9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2010;171: 1203-13.
140. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004; 1:210.217
141. Tardivo AP, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Dias FB, Poloni PF, Schmitt EB, Nahas EA. Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric* 2015 April; 18 (2); 290-8
142. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20 :15163-15176
143. Tong X, Dong JY, Wu ZW, Li W, Qin LQ. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011; 65: 1027-1031
144. Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:292-299.
145. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean Diet Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome. The SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2957-2959
146. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:502-506.
147. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilainne-Parikka P. Prevention of type 2 Diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-1350.
148. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249.
149. Tremblay A, Gilbert J. Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 91S-102S
150. Trichopoulou A, Costacou T, Baemia C y Trichopoulou D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. *N Engl J Med* 2003;348: 2599-2608.
151. Turner-McGrievy G, Harris M. Key elements of plant-based diets associated with reduced risk of metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2014;14:524.
152. Unno T, Tago M, Suzuki, Nozawa A, Sagesaka YM, Kakuda T et al. Effect of tea catechins on postprandial plasma lipid responses in human subjects. *Br J Nutr* 2005; 93: 543-547.
153. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, Fujisaka S, Vienberg S, Softic S, Deng L, Bry L, Gordon JI Kahn CR.. Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and

- Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2015; 22: 516-530
154. Van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, Dhana K, Muka T, Jaspers L, et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Maturitas* 2015;80:140147
  155. Vanhala M, Saltevo J, Soininen P, Kautiainen H, Kangas AJ, Ala-Korpela M, Mäntyselkä P. Serum omega-6 polyunsaturated fatty acids and the metabolic syndrome: a longitudinal population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2012;176(3):253-60.
  156. Venero CV, Venero JV, Wortham DC, Thompson PD. Lipid-Lowering Efficacy of Red Yeast Rice in a Population Intolerant to Statins. *Am J Cardiol*. 2010;105:664-666
  157. Verhoeven V, Van der Auwera A, Van Gaal L, Remmen R, Apers S, Stalpaert M, Wens J, Hermans N. Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome? A double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:52.
  158. Vinson JA, Burnham BR, Nagendran MV. Randomized, double-blind, placebo-controlled, linear dose, crossover study to evaluate the efficacy and safety of a green coffee bean extract in overweight subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:21-27.
  159. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr*. 2008;138:439-442.
  160. Wennersberg MH, Smedman A, Turpeinen AM, Retterstøl K, Tengblad S, Lipre E, et al. Dairy products and metabolic effects in overweight men and women: results from a 6-mo intervention study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:960-968
  161. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1413-1421.
  162. Wildman RP, Wang D, Fernandez I, Mancuso P, Santoro N, Scherer PE, et al. Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. *Obesity* 2013;21:629-636
  163. Williams MJA, Sutherland WHF, McCormick MP, Yeoman DJ, de Jong S. Aged garlic extract improves endothelial function in men with coronary artery disease. *Phytother Res* 2005;19:314-319.
  164. Wylie-Rosett J, Aebersold K, Conlon B, Isasi CR, Ostrovsky NW. Health effects of low-carbohydrate diets: Where Should. *New Research Go? Current Diabetes Reports* 2013;13:271-278
  165. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia. *Ann Intern Med*. 2004;140:769-777.
  166. Yang CW1, Mousa SA. The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complement Ther Med*. 2012;20: 466-474.
  167. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135: 1911-1917.
  168. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nut* 2005; 81: 397-408.
  169. Ziaei S, Mohseni H. Correlation between Hormonal Statuses and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *J Fam Reprod Heal* 2013;7:63-6.

## Websites

1. [www.coenzima.com](http://www.coenzima.com)
2. WGO Practice Guideline Probiotics and Prebiotics. <http://www.worldgastroenterology.org/probioticsprebiotics.html>

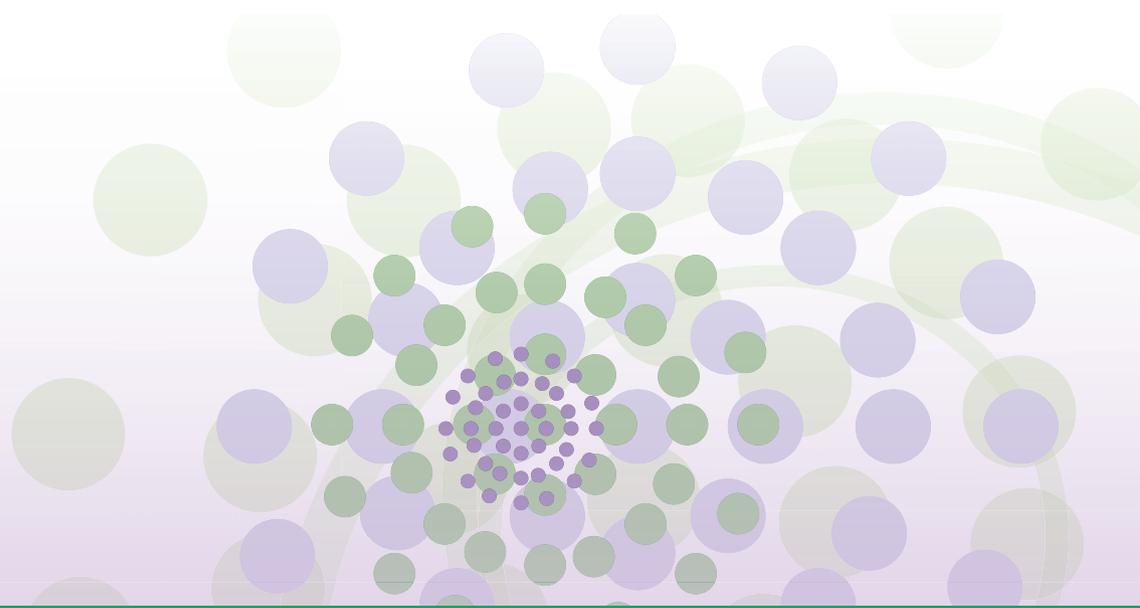
# Glosario

- AA, ácido araquidónico
- AG, ácidos grasos
- AGPI-CC, ácidos grasos poliinsaturados de cadena corta
- AGPI-CL, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
- ALA, ácido alfa-linolénico
- c-HDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
- c-LDL, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
- COX, ciclooxigenasa
- DHA, ácido docosahexaenoico
- DM, diabetes mellitus
- EE, etil éster
- eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial
- EPA, ácido eicosapentaenoico
- GEGC, galato de epigallocatecol
- HbA1c, hemoglobina glicosilada
- HC, hidratos de carbono
- HMG CoA reductasa, hidroximetilglutaril CoA reductasa
- HOMA-IR, resistencia a la insulina
- LA, ácido linoleico
- LOX, lipoxigenasa
- LP(a), lipoproteína (a)
- LT, leucotrieno
- LX, lipoxina
- MaR, maresina
- MMP, metaloproteinasas de matriz
- n-3, ácidos grasos  $\Omega$ -3
- n-6, ácidos grasos  $\Omega$ -6
- NO, óxido nítrico
- PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxi-cinasa
- PG, prostaglandina
- PK, piruvato cinasa
- PPAR, receptores activados por proliferación de peroxisomas
- Rv, resolvina
- SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales
- SMet, síndrome metabólico
- TG, triglicéridos
- TNF, factor de necrosis tumoral
- TX, tromboxano



# Información para las mujeres:

prevención y tratamiento del síndrome  
metabólico mediante terapias naturales



Documento dirigido al profesional sanitario para informarle  
del contenido de la MenoGuía para pacientes



## Información para las mujeres: prevención y tratamiento del síndrome metabólico mediante terapias naturales

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Busque siempre la opinión de su propio médico u otro profesional sanitario cualificado respecto a cualquier duda. © 2016 AEEM.

Autor: Rafael Sánchez Borrego (*Barcelona*)

Editor Invitado: M<sup>a</sup> Concepción Navarro (*Granada*)

Actualización de la información: Junio 2016

### ¿Qué es el síndrome metabólico?

El síndrome metabólico se considera como un conjunto de características que aumentan la posibilidad de sufrir determinadas enfermedades como es el caso de la enfermedad cardiovascular o la diabetes tipo 2

- Cambios de estilo de vida saludables, como la pérdida de peso y ejercicio, pueden ayudar a reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.
- Enfermedades cardiovasculares. Las personas con síndrome metabólico tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, y la presión arterial alta. Puede conducir a un ataque al corazón, accidente cerebrovascular, o angina (dolor de pecho).

Para tener síndrome metabólico, debe tener al menos tres de estos cinco padecimientos:

#### Obesidad con un gran vientre

Los médicos utilizan el término “obeso” para personas que tienen un “índice de masa corporal” o “IMC” de 30 o más.

El IMC se define como el cociente entre el peso corporal (kg) dividido por la estatura (m) elevada al cuadrado.

- Se entiende que una persona presenta obesidad abdominal, uno de los factores de riesgo para el síndrome metabólico, cuando su perí-

metr de cintura es igual o superior a 102 cm en los varones y a 88 cm en las mujeres.

La medición hay que realizarla en la parte más voluminosa de su vientre con una cinta métrica. Esta medición se denomina “circunferencia de la cintura” (Figura 1).



Figura 1. Medición de la cintura.

#### Presión arterial alta

Las mediciones de presión arterial tienen dos números. Por ejemplo, el médico podría decir que su presión arterial es “140 sobre 90”. El número superior es la presión dentro de las arterias cuando el corazón se contrae. El número inferior es la presión dentro de las arterias cuando el corazón se relaja. Tiene presión arterial alta si:

- El valor superior (máxima) es 130 o más.
- El valor inferior (mínima) es 85 o más.

## Alto nivel de azúcar en sangre

Todas las células del cuerpo necesitan azúcar para funcionar normalmente. El azúcar entra en las células con la ayuda de una hormona llamada insulina. Si no hay insulina suficiente o si el cuerpo deja de responder a la insulina, el azúcar se acumula en la sangre. Tiene un alto nivel de azúcar en sangre si este es mayor o igual a 100 mg/dl cuando se realiza una prueba después de haber pasado 8 horas sin comer ni beber nada (excepto agua). Esto se conoce como prueba de azúcar en sangre en “ayunas”.

## Triglicéridos altos

Los triglicéridos son sustancias similares a la grasa que se encuentran en la sangre. Tiene triglicéridos altos si el valor es mayor a 150 mg/dl.

- Aumento de los niveles en ayunas de triglicéridos (superior a 150 a 180 mg / dL o 1,7 mmol / L o disminución de lipoproteína de alta densidad (HDL) colesterol (menos de 40 mg / dL o 1 mmol / L para los hombres o 50 mg / dL o 1.3 mmol / L para las mujeres).
- Toma medicinas para niveles altos de triglicéridos.

## Colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) bajo

El colesterol HDL es el “colesterol bueno”, ya que tener niveles altos de este disminuye el riesgo de infarto y otros problemas de salud.

- Tiene el colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) bajo si el valor es inferior a 40 mg/dL si es hombre, o si el valor es inferior a 50 mg/dL si es mujer.
- Toma medicinas para niveles bajos de colesterol HDL.

Algunos médicos creen que no tiene importancia utilizar el término “síndrome metabólico” para este grupo de padecimientos, porque el tratamiento del síndrome metabólico es el mismo que se usa para cada uno de los padecimientos mencionados. Por eso, darle un

nombre especial al problema no es realmente necesario. El tratamiento más efectivo y seguro para estos padecimientos es bajar de peso comiendo menos y haciendo más ejercicio. Si baja de peso, disminuirá la medida de su cintura, los niveles de triglicéridos y la presión arterial alta.

## ¿El síndrome metabólico se puede prevenir?

Para disminuir las posibilidades de desarrollar síndrome metabólico puede hacer lo siguiente:

- Baje de peso si tiene sobrepeso.
- Consuma muchas frutas y verduras y productos lácteos descremados, pero no mucha carne ni alimentos grasos.
- Camine o haga algún tipo de actividad física casi todos los días de la semana.
- Deje de fumar, si fuma.

## ¿Cómo se trata el síndrome metabólico?

La simple reducción del peso, hasta alcanzar el considerado normal para la edad y el sexo de cada individuo, sería por sí misma capaz de reducir de forma muy importante la prevalencia del SMet (síndrome metabólico). Es más, en más de la mitad de los pacientes con SMet, la reducción de peso tendría una importante influencia en el control de la hipertensión, la intolerancia a la glucosa y la DM II (diabetes no dependiente de la insulina), así como de los niveles elevado de triglicéridos (TG) en sangre.

Entre las diferentes estrategias recomendadas en los pacientes con sobrepeso/obesidad y SMet destaca la prescripción de una dieta hipocalórica (baja en calorías) y equilibrada, las modificaciones del estilo de vida, el aumento de la actividad física y el soporte psicosocial.

## Dieta

Entre las dietas saludables que pueden ayudarle a reducir de peso se encuentran:

- Dieta con alto contenido de frutas, verduras, nueces, cereales integrales y aceite de oliva.
- Bajo contenido de sal y grasa, y 2 o 3 porciones diarias de productos lácteos bajos en grasa.
- Alto contenido de fibra (cereales integrales, verduras y frutas),

Cuando la fibra no se ingiere como parte de la dieta, sino en forma de complemento alimenticio o de especialidad farmacéutica, su ingesta debe realizarse acompañada en todos los casos de un vaso grande de agua. Tanto la fibra dietética como los prebióticos, no se deben ingerir en caso de dolor abdominal de origen desconocido.

## Ejercicio

Los médicos recomiendan hacer ejercicio al menos 30 minutos por día, cinco o más días por semana. Si no puede hacer ejercicio durante 30 minutos consecutivos, trate de hacer ejercicio durante 10 minutos, tres o cuatro veces al día. Una caminata rápida es una buena opción.

## Medicinas

Con frecuencia los médicos recomiendan medicinas para bajar la presión arterial, los lípidos y el nivel de azúcar en sangre.

## Estilo de vida

- La realización de un ejercicio físico regular y apropiado a las características de cada individuo tiene la capacidad de ayudar en la prevención y control del SMet, junto con otros beneficios, siendo una medida fundamental en la prevención de la DM II y la reducción

de sus complicaciones al mejorar el control glucémico, la sensibilidad a la insulina y la prevención de la DM II. Posiblemente sea a través de esta mejoría que puedan explicarse los efectos positivos: reducción de la presión arterial en reposo, mejoría de la hiperglucemia, reducción de la hipertrigliceridemia, del c-LDL (malo) aumento del c-HDL (bueno). Además, el ejercicio físico reglado tiene efectos psicológicos positivos que también ayudan a controlar el riesgo vascular.

- Hábitos de vida activos, como pueden ser no utilizar el ascensor, ir caminando al trabajo, tomar el autobús o el metro una o dos paradas más lejanas o pasear en los ratos de ocio, serían medidas preventivas aconsejables. La realización de ejercicio físico regular, adaptado a la edad y la condición individual, ayuda a mantener el peso adecuado; así, caminar 1 h (5 km/h) consume 300 kcal. La marcha rápida (jogging a 8 km/h) consume 550 kcal. Jugar 1 h de tenis consume unas 500 kcal. En general, la recomendación en un adulto sería realizar 30 min de actividad física de intensidad moderada todos los días de la semana, teniendo en cuenta que una actividad física aún mayor puede incrementar los efectos preventivos beneficiosos.
- El consumo moderado de alcohol debido al posible efecto de dilatación de las arterias y a su contenido en resveratrol tiene una importante actividad antioxidante.
- El tabaco se relaciona con una mayor incidencia de diabetes y síndrome metabólico, ya que la *nicotina* provoca la liberación de adrenalina que puede dañar sobre los vasos sanguíneos, aumentando la tensión arterial y los niveles de colesterol.
- Cambios en el estilo de vida como el desorden horario, falta de sueño, estrés y las dietas excesivamente ricas en grasas, son seguidos por la alteración del ciclo sueño/vigilia y otros ritmos circadianos que se asocian con aumento de enfermedades metabólicas.

## Control del peso

Las medidas dietéticas deben ser establecidas por profesionales especializados, dependiendo de las características de cada individuo, pero teniendo en cuenta unas recomendaciones generales:

- Ingesta calórica adecuada para cada persona que depende del gasto de energía diario que cual disminuye de forma lenta pero constante cuando se alcanza la madurez. En el caso de un IMC (Índice de masa corporal = peso (kg) dividido por el valor de la estatura (m) elevada al cuadrado) indicativo de sobrepeso u obesidad es imprescindible que el aporte calórico diario sea inferior al de su gasto energético.
- Consumo diario de cinco o más raciones de frutas y verduras, así como de cereales integrales y legumbres varias veces en semana.
- Reducción del consumo de sal, excesivo en nuestro país. Advertir de la presencia de sal en muchos alimentos procesados, recomendando otros tipos de aderezos (ej.: zumo de limón).
- Es conveniente ingerir siempre que sea posible alimentos frescos en lugar de procesados.
- Limitar el consumo de grasas a un máximo del 35% de las calorías diarias totales, con predominio de ácidos grasos monoinsaturados, presentes por ejemplo en el aceite de oliva.
- Mantener el consumo diario de ácidos grasos saturados (manteca, mantequillas, grasa de la carne) por debajo del 9% del total de las calorías ingeridas cada día.
- Eliminar o reducir lo más posible el consumo de grasas hidrogenadas y de ácidos grasos *trans* (formados a partir de las grasas naturales en el procesamiento industrial de los alimentos que los contienen), puesto que las grasas *trans*, aumentan el c-LDL y los TG y disminuyen el c-HDL. Según la OMS, los ácidos grasos *trans* no deben suponer más del 1% de la ingesta calórica diaria.

- Aporte a la dieta de los denominados como ácidos grasos esenciales, sobre todo  $\Omega 3$ , bien a través de los alimentos [pescado, frutos secos (nueces)], bien en forma de complementos alimenticios.
- Es aconsejable el consumo diario de dos o más lácteos, preferentemente desnatados.
- En cuanto a las fuentes de hidratos de carbono, es conveniente evitar aquellos que presentan un índice glucémico elevado, ya que este tipo de alimentos ocasiona un aumento de la resistencia a la insulina, uno de los factores que está en la base de la aparición del síndrome metabólico. En la tabla que se acompaña (Tabla 1) aparecen los valores del índice glucémico de alimentos empleados habitualmente.

La evidencia científica apoya el beneficio cardiovascular de las dietas ricas en verduras, frutas, legumbres y cereales integrales, que incluyen pescado, frutos secos y productos lácteos descremados; en este sentido, la dieta tradicional mediterránea ha demostrado un importante beneficio en la reducción de la mortalidad general, en la prevención de trastornos del metabolismo relacionados con la obesidad y de ciertas enfermedades del corazón. El efecto beneficioso de la dieta mediterránea está basado en el elevado contenido de grasas monoinsaturadas (GM) y bajo en saturadas (GS), con una relación GM/GS de alrededor de 2. El mayor consumo de vegetales, fruta, cereales y aceite de oliva garantiza una adecuada ingestión de antioxidantes: betacaroteno, polifenoles, vitaminas C y E, así como diversos minerales.

## Empleo de productos naturales

En la actualidad existe la posibilidad de emplear numerosas plantas medicinales y otros productos naturales, siempre acompañando una dieta adecuada y la realización de ejercicio físico acorde con la situación de la persona.

Tabla 1. Índice glucémico (IG) de algunos de los alimentos más empleados.

Alimento	IG	Alimento	IG
Maltosa	110	Pan de centeno integral	42
Glucosa	100	Espaguetis de trigo integral	42
Patatas al horno	95	Naranjas	40
Miel	87	Habas	40
Puré de patatas instantáneo	80	Judías de lata	40
Maíz en copos	80	Manzanas	39
Arroz blanco	72	Tomates	38
Patatas cocidas	70	Helados	36
Calabaza	70	Garbanzos	36
Pan blanco	69	Yogur	36
Sémola de trigo	67	Leche entera	34
Arroz integral	66	Peras	34
Pasas	64	Leche desnatada	32
Remolachas	64	Judías cocidas	29
Plátanos	62	Lentejas	29
Azúcar blanco	59	Salchichas	28
Maíz dulce	59	Melocotones	26
Pasteles	59	Pomelo	26
Guisantes verdes	51	Ciruelas	25
Patatas fritas	51	Cerezas	23
Mango	50	Fructosa	20
Caqui	50	Zanahoria cruda	20
Espaguetis de harina refinada	50	Soja	15
Zanahoria cocida	50	Cacahuetes	13
Uvas	45	Aguacate	10

Dentro de los productos naturales a emplear se encuentran los probióticos, prebióticos, fibra dietética y simbióticos:

### Probióticos

Los probióticos que contienen cepas de bifidobacterias solas o en combinación con distintos lactobacilos han demostrado que producen una disminución significativa del peso corporal, del IMC y de la grasa visceral y subcutánea.

Se dispone de preparados farmacéuticos para los que se ha demostrado este efecto, por lo cual para su adquisición es conveniente consultar con el farmacéutico.

### Prebióticos, fibra dietética y simbióticos

Favorecen la reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad a la vez que regulan los niveles de glucosa en sangre.

Se han descrito efectos adversos como la flatulencia abdominal durante los primeros

días del tratamiento y el aumento de los movimientos intestinales. La posible aparición de flatulencia se puede contrarrestar con infusiones de anís y de otros preparados disponibles en las farmacias.

Los preparados que contienen productos tales como el alginato, la goma guar, el *Psyllium* y el glucomanano, producen sensación de saciedad por lo que ayudan a reducir la cantidad de comida que se ingiere. También tienen un efecto beneficioso sobre la respuesta a la insulina y sobre los factores de riesgo cardiovascular. Suplementado durante 12 semanas a una dosis de 6 g/día, mejora la pérdida de peso en obesos.

Las fibras solubles procedentes de hongos, avena y cebada, se asocian con una reducción

de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad por efecto saciante, además de disminuir los niveles de C total y la glucemia postprandial.

### Simbióticos

Los simbióticos corresponden a la combinación de un prebiótico con un probiótico. Se ha demostrado que ejercen un efecto beneficioso en pacientes con SMet, ya que pueden dar lugar a la disminución de la resistencia a la insulina y de los niveles de glucosa en ayuno, junto con un descenso de TG y c-LDL, incremento de los valores de c-HDL y disminución del IMC y de la circunferencia de la cintura tras un tratamiento de 8 semanas.

## Notas

A series of horizontal dotted lines for writing notes, contained within a rounded rectangular border.





