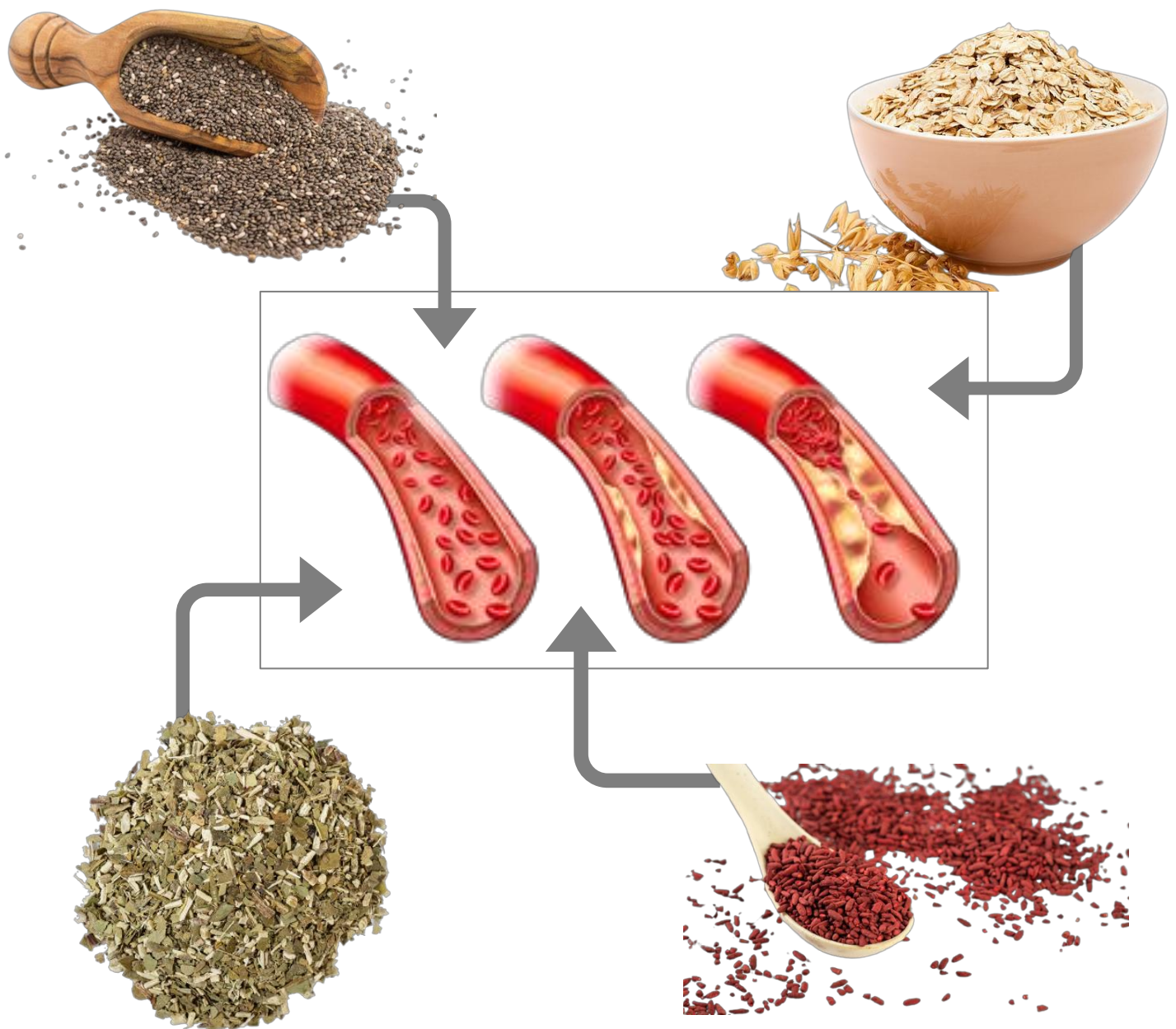


TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS MEDIANTE EL USO DE SUSTANCIAS DE ORIGEN NATURAL.





TRABAJO FIN DE GRADO (TFG)
-Revisión bibliográfica-

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS MEDIANTE EL USO DE SUSTANCIAS DE ORIGEN NATURAL

ALUMNA:
ROCÍO GONZÁLEZ AGÜERA

TUTORIZADO POR:
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
MARÍA DOLORES HERRERA GONZÁLEZ

GRADO EN FARMACIA
FACULTAD DE FARMACIA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Sevilla, 4 de julio de 2022

RESUMEN

La prevalencia actual de las dislipemias muestra una tendencia al alza, promovido en parte, por los estilos de vida actuales, y los hábitos de alimentación, donde predominan las dietas con alimentos ricos en grasas saturadas y azúcares. Es por eso por lo que, en primer lugar, para tratar dicha enfermedad se recurre a los tratamientos no farmacológicos, como son los cambios en el estilo de vida: incrementando la práctica de deporte diaria y sustituyendo los alimentos ricos en azúcares y grasas saturadas por una dieta rica en grasas saludables y fibra.

Actualmente, el tratamiento de elección para tratar las dislipemias, concretamente en la hipercolesterolemia, donde los niveles de colesterol en sangre son elevados, son las estatinas, sin embargo, sus efectos adversos, que en ocasiones pueden ocasionar malestar al paciente, han impulsado con mayor fuerza la búsqueda de nuevos tratamientos que ocasionen en menor medida estos efectos adversos, o inclusive que no los produzca.

Es por tanto, que las investigaciones en búsqueda de nuevos tratamientos tienen como objetivo encontrar sustancias naturales novedosas, o sustancias de uso habitual por la población, de las cuales se desconocía su posible aplicación como tratamiento para tratar las dislipemias por sus propiedades hipolipemiantes. Son de empleo común, la chía, la avena, así como el té verde, sin embargo, la levadura roja de arroz es la sustancia más innovadora y que está teniendo una mayor repercusión hoy día. Esto es debido a la capacidad de esta sustancia de producir metabolitos secundarios con actividad biológica; entre ellos destaca la monacolina K, una estatina análoga a la lovastatina.

La levadura roja de arroz es uno de los componentes principales de muchos de los complementos alimenticios que existen en el mercado para tratar las dislipidemias. Además, coadyuvantes como la berberina, y la coenzima Q10, también forman parte de estos complementos.

Palabras claves: dislipemias, avena, levadura roja de arroz, berberina, chía.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 6 |
| 1.1 . Clasificación de las dislipemias según el fenotipo lipídico | 6 |
| 1.2 . Clasificación de las dislipemias según la etiología | 8 |
| 1.3 . Tratamiento de las dislipemias | 8 |
| 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN | 12 |
| 3. METODOLOGÍA | 13 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 15 |
| 4.1. Sustancias naturales con propiedades hipolipemiantes | |
| 4.1.1. Con alto contenido en fibra soluble | |
| 4.1.1.1. <i>Avena sativa</i> L. (Avena) | 15 |
| 4.1.1.2. <i>Salvia hispánica</i> L. (Chía) | 16 |
| 4.1.2. Con alto poder antioxidante. | |
| 4.1.2.1. <i>Ilex paraguariensis</i> L. (Yerba mate) | 17 |
| 4.1.3. Complementos alimenticios a base de levadura roja de arroz. | |
| 4.1.3.1. <i>Monascus purpureus</i> (Levadura roja de arroz) | 18 |
| 4.1.4. Coadyuvantes presentes en los complementos alimenticios. | |
| 4.1.4.1. Coenzima Q10 | 20 |
| 4.1.4.2. <i>Berberis microphylla</i> | 21 |
| 5. CONCLUSIONES | 25 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 26 |

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.

Tabla 1. Composición y características lipoproteínas.

Tabla 2. Clasificación dislipemias según el fenotipo lipídico.

Tabla 3. Fármacos hipolipemiantes y efectos sobre los lípidos.

Tabla 4. Fármacos hipolipemiantes y efectos adversos.

Tabla 5. Complementos alimenticios en el mercado.

Figura 1. Composición química semillas de Chía.

Figura 2. Estructuras Monacolina K. (a) forma lactona; (b) forma ácida.

Figura 3. Inhibición de la enzima *HMG-CoA reductasa*.

Figura 4. Efecto de las estatinas sobre la síntesis colesterol, ubiquinona y proteínas prelinadas.

Figura 5. Estructura de la berberina.

1. INTRODUCCIÓN

La dislipemia es una enfermedad que supone un problema de salud pública a nivel nacional. Existen diferentes estudios epidemiológicos realizados entre la población española que muestran valores poblacionales de colesterol levemente inferiores a los del resto de países europeos. Sin embargo, el control es parecido, lo que supone teniendo en cuenta que nuestros niveles son inferiores, una menor eficacia o intensidad en el tratamiento (Reiner et al., 2013).

La prevalencia actual de las dislipemias en España se encuentra en torno al 30-51% (Cordero A, Fácila L, 2015). Es importante su estudio, dada su relevancia como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que hay estudios que han demostrado relación directa entre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y el colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (Ascaso, 2010). Es proyectado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que, en torno a 23,6 millones de personas, en 2030, morirán a consecuencia de enfermedades cardiovasculares (Nguyen et al., 2020). Por tanto, una detección precoz y reducción temprana del perfil lipídico, en especial del colesterol de baja densidad (cLDL), puede ser una estrategia de prevención efectiva (Cicero et al., 2020; Muñoz et al., 2015)

Esta enfermedad tiene múltiples etiologías al ser un trastorno heterogéneo. En las actuales sociedades occidentales, la dislipidemia que padecen la gran mayoría de los pacientes es secundaria al estilo de vida y a los hábitos de alimentación.

El término dislipemia hace referencia a una alteración en los niveles de lípidos, tanto por exceso, conocida con el nombre de hiperlipidemia, como por defecto, conocida con el nombre de hipolipidemia (Estébanez et al., 2019). Los lípidos, como el colesterol y los fosfolípidos, son constituyentes esenciales de las membranas celulares de nuestro organismo, es por ello por lo que su metabolismo es de gran importancia para el correcto funcionamiento de las células. Además, el colesterol y los triglicéridos (TG), cumplen funciones importantes en el organismo al ser esenciales para la síntesis de hormonas esteroideas y reserva energética respectivamente.

Tanto el colesterol, como los TG y los fosfolípidos, son insolubles en sangre, por lo que su transporte debe hacerse unido a diferentes proteínas, llamadas apolipoproteínas (apo). La unión de lípidos más apolipoproteínas da lugar a estructuras complejas llamadas lipoproteínas. Por ende, las lipoproteínas constituyen un medio de transporte para los lípidos en el organismo.

Son varios los tipos de lipoproteínas que existen en función de su composición: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL). En la tabla 1 podemos observar la composición y características de los diferentes tipos de lipoproteínas (Solá et al., 1988; Real et al., 2021).

| LIPOPROTEÍNA | Densidad (g/ml) | Diámetro (A) | Lípidos totales | | | Proteínas totales |
|--------------|-----------------|--------------|-------------------|------------------|----------------|----------------------------------|
| | | | Triglicéridos (%) | Fosfolípidos (%) | Colesterol (%) | Apoproteínas más importantes |
| QM | < 0,95 | 800-1.000 | 90 | 8 | 5 | ApoB48, apoA-I, apoA-II, apoA-IV |
| VLDL | 0,95-1,006 | 280-800 | 60 | 28 | 17 | ApoB100, apoCs, apoE |
| LDL | 1,019-1,063 | 200-250 | 10 | 30 | 60 | ApoB100 |
| HDL | 1,063-1,210 | 50-150 | 50 | 10 | 32 | ApoA-I y apoA-II |

Tabla 1. Composición y características lipoproteínas.

De acuerdo con el tipo de lipoproteína alterada y su concentración, tendremos varios tipos de dislipemias, que predispondrá al paciente a un riesgo cardiovascular diferente. Es necesario, por tanto, conocer como se clasifican actualmente las dislipemias para así poder diagnosticar el tipo de dislipemia que padece, conocer el riesgo cardiovascular, y en consecuencia establecer un tratamiento adecuado en el caso de que sea necesario. (Estébanez et al.,2019).

Las dislipemias pueden clasificarse según el fenotipo lipídico o de la etiología.

1.1. Clasificación de las dislipemias según el fenotipo lipídico.

Desde el punto de vista el fenotipo, basadas en la clasificación de Fredrickson-OMS de 1970, la clasificación se establece en función del aumento de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. En la tabla 2 se muestra los tipos de dislipemias, así como la lipoproteína aumentada y los lípidos elevados (Real et al., 2021; Sampson et al.,2021)

| | Tipo | Lipoproteína aumentada | Lípidos alterados |
|------------------------------|------|------------------------|--|
| Hipertrigliceridemia aislada | I | QM | TG = elevados Colesterol = normal |
| Hipercolesterolemia aislada | IIa | LDL | TG = normal Colesterol= elevados |
| Hiperlipidemias mixtas | IIb | LDL, VLDL | TG = elevados Colesterol = elevados |
| | III | IDL | TG = elevados Colesterol = elevados |
| Hipertrigliceridemia aislada | IV | VLDL | TG = elevados Colesterol = normal |
| Hipertrigliceridemia aislada | V | QM, VLDL | TG = elevados Colesterol = normal |

Tabla 2. Clasificación dislipemias según el fenotipo lipídico.

1.2. Clasificación de las dislipemias según la etiología.

La clasificación etiológica subdivide a las dislipemias en dislipemias primarias, cuyo principal origen es genético, y dislipemias secundarias, cuando el origen es secundario a una enfermedad y en consecuencia produce una modificación del metabolismo lipídico (Real et al., 2021).

1.3. Tratamientos de las dislipemias.

Actualmente, el tratamiento de las hipercolesterolemias tiene como objetivo aminorar la morbilidad y mortalidad cardiovascular (EVC). Su inicio debe hacerse con cambios en el estilo de vida; aumentar el ejercicio físico, elaborar dietas estrictas pobres en grasas saturadas, grasas trans, suprimir el hábito tabáquico, así como aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibras (Brown, Goldstein, 2006). Todo esto puede suponer una disminución de hasta el 27% de cLDL.

La Sociedad Europea de Aterosclerosis sugiere para el manejo de la dislipemia incrementar las cantidades de fibra y ácidos grasos omega 3 en la dieta, así como si fuera necesario, la complementación con suplementos dietéticos ricos en monacolínicos y fitoesteroles. En el caso de que, tras los cambios en el estilo de vida, fuera necesario tomar otras medidas, se establecería tratamiento farmacológico hipocolesterolemiante, con fármacos como los fibratos, ácido nicotínico, niacina, ezetimiba y las estatinas, siendo este último tratamiento de elección actual en las dislipemias. Sin embargo, habrá caso de pacientes que padezca dislipidemias mixtas y requieran de un tratamiento farmacológico combinado.

Dependiendo del objetivo terapéutico que requiera el paciente, se utilizará un tratamiento farmacológico u otro. Para reducir principalmente las LDL, producir un aumento de las HDL y una bajada poco significativa de los TG, el tratamiento de elección son las estatinas, al inhibir de manera competitiva la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que interviene en la síntesis de colesterol en las células. Al generarse menos colesterol, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es empleado por las células, reduciéndose, por tanto, su concentración en sangre y, en consecuencia, disminuyendo la colesterolemia (Alcocer et al., 2013).

Los fibratos son de elección en tratamientos que tengan como objetivo reducir niveles altos de triglicéridos (TG), ya que estos fármacos aumentan la actividad de la lipoproteína lipasa, que hidroliza los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), generándose en consecuencia una disminución de los niveles de triglicéridos (TG) en sangre (Alcocer et al., 2013).

En el caso de pacientes que requieran una mayor disminución de los niveles de colesterol LDL, dificultad para conseguir los objetivos de control del LDL, así como pacientes de riesgo elevado, se utilizan fármacos como la ezetimiba, las resinas de intercambio iónico o la niacina. No obstante, la reducción del colesterol LDL son inferiores a las conseguidas con las estatinas, por consiguiente, se emplean como adyuvante a estas, es decir, como segundo fármaco a una estatina (Alcocer et al., 2013).

A dosis altas son eficaces los ácidos grasos omega 3, especialmente en las hipertrigliceridemia, ya que producen una disminución de la producción de VLDL.

Los diferentes tratamientos farmacológicos y su principal efecto sobre los lípidos se muestran en la tabla 3 (Alcocer et al., 2013; Morera, 2013).

| Tratamiento farmacológico | Efecto sobre los lípidos |
|-----------------------------------|--|
| Estatinas | <p>Reduce el colesterol LDL en 30-63%.</p> <p><u>Aumenta</u> el colesterol HDL aproximadamente un 5%.</p> <p><u>Reduce</u> los TG en 20-40%.</p> |
| Fibratos | <p><u>Reduce</u> el colesterol LDL de forma leve.</p> <p><u>Aumenta</u> el colesterol HDL en 5-20%.</p> <p>Reduce los TG en 40-50%.</p> |
| Ezetimiba | <p>Reduce el colesterol LDL en 15-25%</p> <p><u>Aumenta</u> el colesterol HDL de forma leve.</p> <p><u>Reduce</u> los TG de forma leve.</p> |
| Secuestradores de ácidos biliares | <p>Reducción leve colesterol LDL en 10-20%</p> <p><u>Aumenta</u> el HDL y los TG de forma leve.</p> |
| Niacina | <p><u>Reduce</u> el colesterol LDL en 10-15%</p> <p>Aumenta el colesterol HDL en 30-35%</p> |
| Ácidos grasos omega-3 | <p><u>Reduce</u> el colesterol LDL en personas normolipidémicas</p> <p><u>Aumenta</u> el colesterol HDL en 5-10%</p> <p>Reduce los TG en 20-45%</p> |

Tabla 3. Fármacos hipolipemiantes y efectos sobre los lípidos.

Los efectos adversos producidos por los fármacos hipolipemiantes que actualmente se utilizan en el tratamiento de las dislipemias, a pesar de ser generalmente fármacos bien tolerados, ha llevado tanto a pacientes como médicos a investigar y buscar alternativas que produjeran un efecto similar a estos. Son muchas las sustancias naturales con propiedades hipolipemiantes estudiadas en los últimos tiempos. Sin embargo, las que más interés clínico muestran son las naturales con alto contenido en fibras solubles, los complementos alimenticios a base de levadura roja de arroz (*Monascus purpureus*) y otras coadyuvantes, así como aquellas que presentan alto poder antioxidante por (Cicero et al.,2020)

En la tabla 4 se pueden ver reflejado los efectos adversos de los principales fármacos hipolipemiantes (Alcocer et al., 2013; Morera, 2013).

| Tratamiento farmacológico | Efectos adversos |
|---|--|
| Estatinas | Poco frecuentes. Toxicidad muscular , principal efecto adverso (mialgias, miositis o rabdomiólisis) Otros: disfunción hepática proteinuria benigna, deterioro cognitivo y cataratas. |
| Fibratos | Toxicidad muscular , cuando se administra de forma conjunta con las estatinas. Otros: ↑ Transaminasas, litiasis vesicular, síntomas gastrointestinales. |
| Ezetimiba | ↑ Transaminasas , cuando se administra de forma conjunta con las estatinas. |
| Secuestradores de ácidos biliares (resinas de intercambio aniónico) | Síntomas gastrointestinales (estreñimiento, náuseas, esteatorrea, flatulencias) Otros: interacción con vitaminas y fármacos liposolubles. |
| Niacina | Rubefacción cutánea (cara y cuello). Otros: hiperuricemia e hiperglicemia. |
| Ácidos grasos omega-3 | Trastornos gastrointestinales y náuseas. |

Tabla 4. Fármacos hipolipemiantes y efectos adversos.

2. OBJETIVOS

El incremento de la incidencia de dislipemias en la población, así como su importancia como factor de riesgo en las enfermedades cardiovascular, han llevado a realizar esta revisión bibliográfica.

Del mismo modo, los efectos secundarios de los tratamientos actuales, la baja tolerancia y el interés por lo natural también han supuesto una motivación para llevar a cabo este estudio.

Los principales objetivos que se pretende alcanzar con este estudio son:

- Buscar sustancias con propiedades hipolipemiantes obtenidas a partir de fuentes naturales que supongan una alternativa a los tratamientos actuales.
- Conocer el origen y mecanismo de acción por el que ejercen estas sustancias naturales el efecto hipolipemiante.

3. **METODOLOGÍA.**

Esta revisión bibliográfica sobre las sustancias naturales con propiedades hipolipemiantes ha sido elaborada, haciendo uso de diferentes fuentes de información, como artículos científicos, capítulos de libros, guías, así como diversas páginas web y bases de datos. En relación con estas últimas, la que principalmente se utilizó fue la base de datos MEDLINE, a través del buscador PubMed. También se hizo uso del buscador Google Académico que permitió localizar documentos de interés de diversas fuentes. Además, páginas oficiales como la Sociedad Europea de Aterosclerosis, así como varios trabajos de fin de grado (TFG) y tesis doctorales, fueron útiles en la búsqueda de información.

Muchos de los artículos encontrados requerían de identificación por medio de una institución, por lo que se hizo gracias al acceso que nos proporciona la Universidad de Sevilla. El portal FAMA de dicha universidad fue utilizado también en esta revisión.

La finalidad de esta revisión ha sido extraer la información y resumir los resultados más destacados de las diversas investigaciones existentes sobre sustancias naturales hipolipemiantes.

La metodología empleada en la búsqueda se realizó en varias fases. En primer lugar, se efectuó una búsqueda generalizada para obtener una visión global del tema. Esto permitió definir una serie de palabras claves que nos sirvió para realizar una segunda búsqueda más concreta. La primera búsqueda se hizo haciendo uso de las palabras claves dislipemias, hipercolesterolemia, sustancias hipolipemiantes, colesterol. Una vez realizada esta, se procedió a una segunda, de manera que se empleó la siguiente estrategia: cada una de las sustancias hipolipemiantes encontradas se investigó de tres formas diferentes, por su nombre común, posteriormente por su nombre botánico y su nombre en inglés. Por último, se hizo una última búsqueda conjunta, donde se usó más de un término, como por ejemplo “dislipemia + chía”. Esto nos permitió ahondar y concretar aún más la información para así poder obtener la bibliografía utilizada para esta revisión.

En esta revisión han sido utilizados documentos tanto actuales como documentos con cierta antigüedad, preferentemente entre 10 y 15 años. Además, se ha hecho uso de documentos en español e inglés. En este último caso, se ha hecho uso del traductor propio del navegador y en ciertos casos, se ha utilizado el diccionario online WordReference.

En relación con las tablas, han sido de elaboración propia, con gran parte de la información encontrada en las diversas fuentes antes citadas. En el caso de las figuras, gran parte de ellas han sido tomadas de documentos de interés.

4. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

4.1. **SUSTANCIAS NATURALES CON PROPIEDADES HIPOLIPEMIANTE**

4.1.1. **Con alto contenido en fibra soluble.**

4.1.1.1. Avena sativa L. (Avena)

La *Avena sativa*, perteneciente al género gramíneas y comúnmente conocida con el nombre de avena, posee actividades farmacológicas que la califican como un posible agente terapéutico. Es una especie de grano de cereal cultivada por su semilla (Gibbs Russell et al., 1990). La planta superficial, fresca o seca, los frutos maduros y secos y la hoja y el tallo seco, son las partes de mayor interés de la avena por ser las que presentan propiedades medicinales.

Se ha cultivado durante más de dos mil años en varios países del mundo. Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) Rusia fue el principal productor de avena del mundo en 2019.

La avena tiene una gran variedad de componentes, siendo el almidón, un hidrato de carbono, el componente más abundante del grano de avena. También destaca por su contenido en proteínas, lípidos, alcaloides indólicos como la gramina que justifica el efecto sedante, ácidos orgánicos, flavonoides y tocoferoles, la vitamina E como antioxidante y reductor de las concentraciones de colesterol en sangre, y esteroides. (Singh et al., 2013).

Sus usos en la actualidad son amplios. Por una parte, se utiliza en la alimentación del ganado, así como ingrediente de recetas comunes en nuestra alimentación para panes, pasteles y cereales por el potencial como emulsionante que le proporciona los lípidos de la avena. Además, es utilizado en el mundo textil para la elaboración de una amplia gama de productos como relleno de colchones, tableros de construcción y una gran variedad más (Singh et al., 2013)

Por otra parte, es utilizado como producto farmacéutico debido a las diversas propiedades farmacológicas que presenta. Entre ellas destaca su efecto reductor del colesterol debido a su contenido en fibra soluble. En concreto, contiene el polisacárido

β -glucano, una fibra soluble que no digiere en el intestino, pero que produce en él un aumento de la viscosidad del bolo alimenticio y en consecuencia un retraso en el vaciado gástrico, provocando que la absorción de los nutrientes de los alimentos sea más lenta y la excreción de ácidos biliares sea mayor. Esto explicaría la reducción de los niveles de colesterol, tanto el LDL como el colesterol total, en sangre (Singh et al.,2013; Ho et al., 2016). Además de esta propiedad, destacan otras como la reducción de los niveles de azúcar en sangre, antiinflamatorios tópicos, antioxidantes, anticancerígenas, inmunomoduladoras, etc. (Singh et al.,2013).

1.1 Salvia hispánica L. (Chía)

La chía, cuyo nombre botánico es *Salvia hispánica* y pertenece al género *Lamiaceae*, es una planta herbácea de la cual se obtienen unas semillas que han mostrado tener un importante valor nutritivo y numerosas propiedades para la salud. Ha sido utilizado desde hace millones de años con fines medicinales, aunque en la actualidad se utiliza preferentemente como ingrediente a diversos tipos de recetas; desde pasteles, batidos, ensaladas, hasta espesante en sopas y salsas. (Cahill, 2003; Kulczyński et al., 2019; Inglett et al., 2014).

Gran parte de las propiedades que se le atribuyen se debe a su característica composición, donde la fibra (33,4 %) es el componente mayoritario; exactamente aportan entre 30-34 gramos de fibra dietética cada 100 gramos de chia. De esta, el 85-93% se corresponde a fibra dietética insoluble (IDF) y el 7-15% se corresponde a fibra dietética soluble (SDF). Destacan investigaciones que atribuyen a los componentes de las semillas una disminución significativa de los niveles de lípidos en sangre (Kulczyński et al., 2019; Da Silva et al., 2016). Esta propiedad radica, al igual que en la avena, en el contenido en β -glucano, una fibra soluble indigerible que tiene como efecto beneficioso una bajada significativa de los niveles de colesterol en sangre, así como además de los niveles de glucosa (Inglett et al., 2014)

Le sigue el contenido de lípidos (32,2%), de especial interés, y que representa en torno al 60% de la composición. Entre ellos, los ácidos grasos poliinsaturados son los mayoritarios, concretamente ácido linolénico ω -3, linoleico ω -6, e icosadienoico,

seguidos de los ácidos grasos monoinsaturados y en menor proporción los ácidos grasos saturados. Además, son buena fuente de proteínas (18,2 %), minerales y vitaminas (Kulczyński et al., 2019; Inglett et al., 2014; Da Silva et al., 2016).

Tanto la composición química como el valor nutricional podrán ser variable dependiendo no solo de las condiciones climáticas, sino también del lugar de cultivo y los diferentes tipos de suelo. En la Figura 1 podemos observar la proporción de la composición química de las semillas de chía (Da Silva et al., 2016).

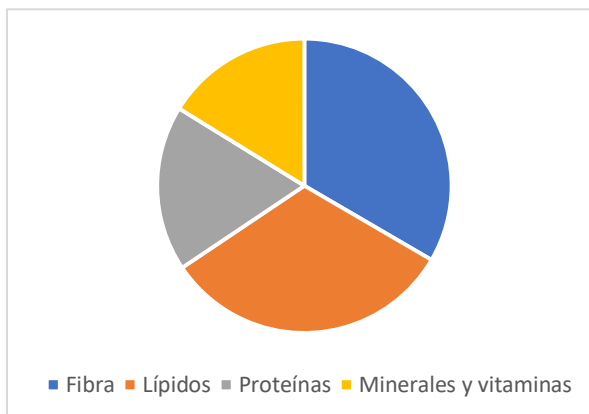


Figura 1. Composición química semillas de chía. Modificada de Da Silva et al., 2016.

4.1.2. Sustancias naturales con alto poder antioxidante.

4.1.2.1. *Ilex paraguariensis* S.H. (Yerba mate)

Ilex paraguariensis, perteneciente a la familia Aquifoliaceae y conocida con el nombre de yerba mate, es originaria de regiones del sur de América del Sur, como Brasil, Argentina, Paraguay y Uruguay. Es un árbol del cual se extraen las hojas que serán sometidas a unos determinados procesos, ya que no son consumidas como producto crudo. Las condiciones de estos procesos podrán variar dependiendo del objetivo final que queremos que tenga el té. El té mate se prepara como cualquier otro té, mediante el uso de las hojas tostadas (Heck, De Mejia, 2007; Gambero, Ribeiro, 2015)

Sus usos se remontan a siglos atrás, por poblaciones étnicas guaraníes como té bebido. Actualmente, se utiliza como bebida energética por su alto contenido en cafeína, además de como agente terapéutico. No obstante, también destaca su aplicación en la elaboración de otras bebidas como la cerveza, así como a la elaboración de cremas y dulces (Bracesco et al., 2011).

Son muchos los estudios que muestran las diversas propiedades farmacológicas que presentan la yerba mate. Su importancia radica en su alto poder antioxidante debido al alto contenido en compuestos fenólicos, principalmente derivados del ácido cafeoilquínico, y saponinas, que la hace ser un destacado hipolipemiente. Concretamente, los estudios muestran que el efecto reductor de los niveles de colesterol en sangre se debe a la presencia de las saponinas, ya que ejerce este efecto mediante la formación de complejos con los ácidos biliares y/o colesterol. Además, la alta presencia de compuestos fenólicos hace a la yerba mate un potente inhibidor de la oxidación de las LDL, es decir, actúa como antioxidante del plasma y las partículas LDL (De Morais et al., 2009; Bracesco et al., 2011)

4.1.3. Complementos alimenticios a base de levadura roja de arroz

Actualmente en el mercado existen una gran variedad de complementos alimenticios a base de levadura roja de arroz. Sin embargo, no es solo este el componente principal, sino que le acompaña otras sustancias que ejercen un efecto coadyuvante en su acción. Algunos de estos coadyuvantes son la coenzima Q10, importante para contrarrestar la mialgia como efecto secundario, y la berberina.

4.1.3.1. *Monascus purpureus* Went. (Levadura roja de arroz)

La “levadura roja de arroz”, nombre por el que comúnmente es más conocido, se obtiene por fermentación del arroz blanco por acción de levaduras del género *Monascus*, siendo la más utilizada la especie *Monascus purpureus*) obteniéndose por un arroz de color rojo profundo. Son muchos los nombres por lo que se conoce dependiendo de la región: por ejemplo, se le conoce con el nombre de AngKhak, Beni-K y Red-Koji en Japón; Rotschimmelreis en Europa; y Red Mold o Arroz Red mold en los Estados Unidos (Song et al., 2019). Presenta un color característico que le llevó a ser empleado en la cocina tradicional china para aromatizar, como colorantes y conservante, así como para mejorar patologías cardíacas (Ma et al., 2000). De hecho, aparece en libros de medicina china que datan de más de 2.000 años (dinastía Ming). Actualmente, son dos los campos en lo que es utilizado el arroz de levadura roja de arroz: como producto alimenticio en la cocina, y complemento alimenticio para el tratamiento de las dislipemias.

La levadura roja de arroz genera metabolitos secundarios con actividad biológica, como por ejemplo las monacolíinas, pigmentos Monascus, ácidos grasos insaturados, fitoesteroles, ergosterol, isoflavonas. El uso de *Monascus purpureus* para el tratamiento de las hipercolesterolemias radica en la capacidad para producir un tipo de monacolína, concretamente la Monacolína K con propiedad hipolipemiante (Song et al., 2019). La monacolína K es una estatina análoga de la lovastatina (Seenivasan et al., 2008). Es un compuesto con capacidad para inhibir de forma competitiva y reversible a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima de muy importante interés en la ruta de síntesis de colesterol endógeno (Ciceron et al., 2020). Su actuación implica la inhibición de la biosíntesis del colesterol, y su correspondiente disminución en los niveles séricos del paciente (Nguyen et al., 2020).

Son dos las formas funcionales de la monacolína K, en forma de lactona y en forma ácida o abierta; ambas se pueden apreciar en la figura 1. Es la forma ácida, la eficaz por su fuerte parecido a la HMG-CoA reductasa; pudiendo inhibir directamente la producción de colesterol (Seenivasan et al., 2008). Este proceso de inhibición, así como la similitud antes citada, puede ser observada en la figura 2. A diferencia, en el caso de la forma de lactona es necesario que primero tenga lugar su hidrólisis a forma ácida por medio de la esterasa para luego funcionalizarse (Song et al., 2019).

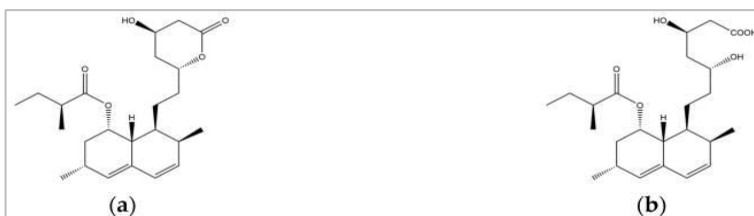


Figura 2. Estructuras Monacolína K. (a) forma lactona; (b) forma ácida (Song et al., 2019).

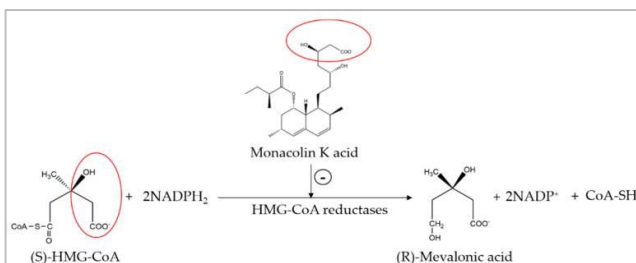


Figura 3. Inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa (Song et al., 2019).

4.1.4. Coadyuvantes presentes en los complementos alimenticios

4.1.4.1. Coenzima Q10

Las estatinas podrían producir miopatías a través de mecanismos que actualmente no han sido aclarados (Bjerre et al.,2011). La inhibición competitiva de la hidroximetilglutaril-coenzima-A reductasa de la cadena enzimática de la síntesis del colesterol por parte de las estatinas, inhibe a su vez la síntesis de mevalonato a partir de acetil coenzima A. Esto tiene como consecuencia, el descenso de metabolitos importantes implicados en esta vía: ubiquinona o coenzima A, colesterol y proteínas isopreniladas (Turpin-Fenoll et al., 2008).

Por lo tanto, tanto el colesterol como la ubiquinona o coenzima A disminuyen al compartir la misma vía biosintética (Caso G et al., 2007). Esto puede observarse en la figura 4.

La coenzima Q10 o ubiquinona es un componente esencial de la mitocondria. Concretamente, un descenso de coenzima Q desencadena una alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, desviando el metabolismo hacia la anaerobiosis. Esto tiene como consecuencia un exceso de radicales libres generando daño por citotoxicidad. Tras hacer ejercicio, condición de estrés celular, se evidencia más este efecto (Turpin-Fenoll et al., 2008). Su déficit estaría contribuyendo, por tanto, a la aparición de miopatías y síntomas musculares (Caso G et al., 2007). Aporta alrededor del 95% de la energía corporal (Ernster; Dallner, 1995).

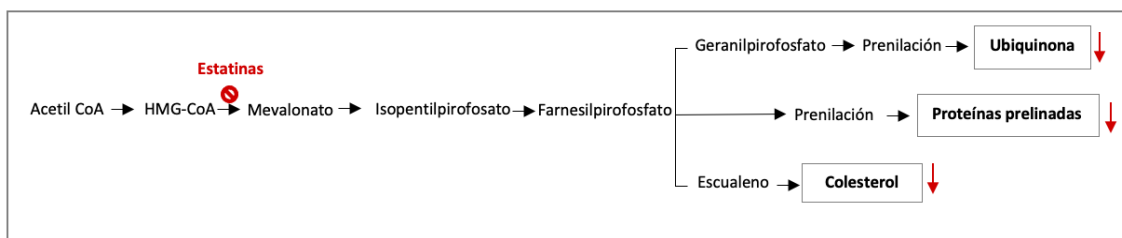


Figura 4. Efecto de las estatinas sobre la síntesis de colesterol, ubiquinona y proteínas prelinadas.

4.1.4.2. *Berberis microphylla* F. (Berberina)

Existen una cantidad considerable de pacientes con diabetes tipo 2 que presentan niveles lipídicos fueran de los recomendados. Destaca la vinculación de la diabetes mellitus con los trastornos de los lípidos, las dislipemias (Sánchez, 2009).

Ha sido demostrado en un estudio piloto la propiedad hipoglucemiante oral con efectos positivos sobre el metabolismo de los lípidos de la berberina. Se justifica de esta forma, su presencia en complementos alimenticios para el tratamiento de las dislipemias. Es recomendable, por tanto, que pacientes en esta situación, deban recibir recomendaciones profesionales sobre dieta y ejercicios que mejoren el control de su glucemia, así como tratamientos enfocados, en el caso de que fuera necesario, para ambas patologías (Sánchez, 2009).

La berberina es uno de los componentes activos que se obtiene de una hierba china llamada *Coptis chinensis* French de *Ranunculaceae*, la cual ha sido utilizada para el tratamiento de la diabetes durante años en la medicina china, como antidiabético por su efecto hipoglucémico. Concretamente, la berberina es un alcaloide de isoquinolina que se obtiene de la raíz de *Coptis chinensis* French, *Rhizoma coptidis* (Yin et al., 2009) (Tang et al., 2006). Actualmente, son numerosos estudios los que han demostrado no solo un efecto regulador del metabolismo de la glucosa idéntico a la metformina, sino que, además, se le atribuyen un efecto positivo sobre el metabolismo de los lípidos, tanto en el colesterol como en los triglicéridos en sangre (Yin et al., 2009; Pang y col., 2015).

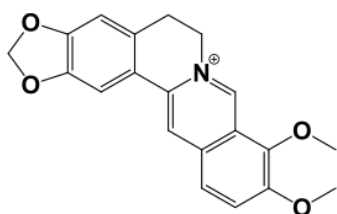


Figura 5: Estructura berberina (Tomada de Alegría, 2017).

A pesar de haberse demostrado sus diferentes propiedades sobre el metabolismo de lípidos y glucosa, la berberina no tiene un mecanismo de acción claro. El metabolismo de la glucosa junto con el de los lípidos se encuentran unidos de forma activa, en el que la insulina controla el catabolismo de los triglicéridos, así como otras alteraciones lipídicas y a su vez, estas influyen en el metabolismo de la glucosa. (Kong et al., 2009) (Evans et al., 2004).

El efecto antagonizante de BBR sobre la resistencia a la insulina representa un efecto sinérgico de este compuesto tanto en el receptor de la insulina (InsR) como en LDLR.

El receptor de la insulina (InsR), una glicoproteína de membrana celular, es imprescindible para la unión de la insulina en las células dianas. Esta unión permite mantener la homeostasis de glucosa al generar gran variedad de respuestas fisiológicas. Es por ello, que alteraciones en este receptor tiene gran relevancia en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 al generarse resistencia a la insulina (Stumvoll et al., 2005). Pacientes con esta enfermedad, presentan niveles de expresión bajos de InsR en tejidos del hígado, músculos y adipocitos (Kong et al., 2009)

Kong et al., 2009, muestran en el estudio a la berberina, como un compuesto que regula el receptor de la insulina. Específicamente, incrementa la expresión génica del receptor InsR a nivel transcripcional, a través de la activación dependiente de PKC de su promotor. Esto fue correlacionado con la disminución de la glucosa en sangre. Se concluyó una posible cascada de actuación de la berberina: PKC → Promotor InsR → Incremento expresión InsR → Vía PI3K → consumo de glucosa.

Con anterioridad, tras un estudio realizado a pacientes hipercolesterolémicos, se le atribuyó a la berberina propiedades hipolipemiantes tras reducir los niveles de colesterol en sangre un 29%, los triglicéridos un 35 % y el colesterol LDL un 25%.

A pesar de ser identificado como un nuevo fármaco hipolipémico, ejerce su efecto por un mecanismo de acción diferente al de las estatinas. Estas últimas actúan por inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, limitante en la biosíntesis del colesterol endógeno (Kong et al., 2004). A diferencia, la berberina estimula la expresión del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) a nivel posttranscripcional, a través de un mecanismo dependiente de la quinasa regulada de forma extracelular (ERK) (Kong et al., 2009). LDLR es el encargado de la regulación de la homeostasis plasmática del colesterol LDL. Un incremento de su expresión se traduciría en un mejor aclaramiento de la concentración de LDL plasmático (Kong et al., 2009).

Marcas comerciales de complementos alimenticios

Son numerosas los laboratorios que comercializan diversos tipos de complementos alimenticios a base de levadura roja de arroz como compuesto principal, acompañado de otros componentes que actúan como coadyuvante a esta. En la tabla 5 se muestran los principales complementos del mercado, así como los laboratorios por los que son comercializados y su composición.

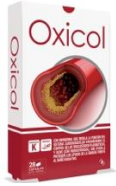

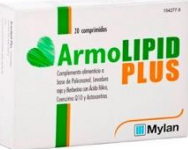


| NOMBRE | ENVASE - LABORATORIO | COMPOSICIÓN | | | | | |
|--------------------------|--|--|---|--------------|---|---|---|
| | | Levadura roja de arroz (<i>Monascus purpureus</i>) | Extracto berberina (<i>Berberis aristata</i>) | Coenzima Q10 | Extracto de olivo – <i>Olea europea</i> L | Extracto de uva (<i>Vitis vinifera</i>) | Otros |
| OXICOL |  Actafarma – Kern Pharma | 67,5 mg (2,9 mg monacolina K) | 588,2 mg | | 25,0 mg. (5 mg hidroxitirosol) | 100 mg (25 mg polifenoles) | 8 mg reveratrol |
| OXICOL PLUS OMEGA |  Actafarma – Kern Pharma | 67,5 mg (2,9 mg monacolina K) | | | 50,4 mg (5 mg hidroxitirosol) | | 8,0 mg reveratrol 149,0 mg de EPA 111,0 mg de DHA |
| ARMOLIPID PLUS |  Mylan | 200,0 mg (3 mg monacolina K) | 588,0 mg | 2,0 mg | | | 20,0 mg Microalge (≈ 0,5 mg Astaxantina) 10 mg Policosanol 200 µg Ácido fólico |
| LIPOK |  Bioksan | 250,0 mg | 515,0 mg | 50,0 mg | | | |
| ARKOSTEROL® + COQ10 PLUS |  Arkopharma | 58,0 mg (2,9 mg monacolina K) | | 15,0 mg | | | 20,0 mg policosanoles 50,0 mg extracto Coriandro 250,0 mg extracto ajo negro |

Tabla 5. Complementos alimenticios en el mercado.

5. **CONCLUSIONES.**

Tras la extensa revisión bibliográfica realizada en este trabajo podemos concluir que:

1. Los efectos secundarios de los tratamientos actuales, como es el caso de las mialgias con el uso de las estatinas, han llevado a la búsqueda de tratamientos alternativos.
2. El efecto reductor del colesterol en sangre de la avena y la chía se debe a su contenido en fibra soluble no digerible, concretamente el polisacárido B-glucano.
3. Los compuestos fenólicos presentes en la yerba mate son responsables del potente efecto inhibidor sobre la oxidación de las LDL.
4. La formación de complejos de las saponinas presentes en la yerba mate con los ácidos biliares y/o colesterol reduce los niveles de colesterol en sangre.
5. La levadura roja de arroz es la sustancia natural hipolipemiente más novedosa. Es el principal componente de los complementos alimenticios del mercado por su capacidad de producir monacolina K, una estatina análoga a la lovastatina.
6. La berberina y la coenzima Q10 son coadyuvantes presentes en los actuales complementos alimenticios.

6. **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Alcocer L, García de León A, López MJ, Kuri P, Durán LR, Velasco M. et al. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias. Rev Mex Cardiol; 2013.
2. Alegría Hernández, A. S. Actividad antimicrobiana y relación estructura actividad del alcaloide Berberina y compuestos derivados. (2017).
3. Ascaso, J. F. Avances en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Endocrinología y Nutrición. 2010; 57(5): 210-219.
4. Bjerre, C., Aguirre-Fernandez, L. E., Santibáñez, V., & Santibáñez-Vásquez, R. Miopatías asociadas al uso de estatinas: Un enfoque actual. Revista Ecuatoriana de Neurología. 2011; 20: 1-3.
5. Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. J Ethnopharmacol. 2011 Jul 14;136(3):378-84.
6. Brown, M. S., & Goldstein, J. L. Lowering LDL--not only how low, but how long?. Science. 2006; 311(5768): 1721-1723.
7. Cahill, J. P. Ethnobotany of chia, *Salvia hispanica* L.(Lamiaceae). Economic Botany. 2003; 57(4): 604-618.
8. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol. 2007; 99(10): 1409-12.
9. Cicero AFG, D'Addato S, Borghi C. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Clinical Study of the Effects of a Nutraceutical Combination (LEVELIP DUO®) on LDL Cholesterol Levels and Lipid Pattern in Subjects with Sub-Optimal Blood Cholesterol Levels (NATCOL Study). Nutrients. 2020; 12(10): 3127.
10. Cicero, A., Fogacci, F., & Banach, M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2019; 15(3): 192–199.
11. Da Silva, B. P., Dias, D. M., de Castro Moreira, M. E., Toledo, R. C. L., da Matta, S. L. P., Lucia, C. M. D., ... & Pinheiro-Sant'Ana, H. M. Chia seed shows good protein quality, hypoglycemic effect and improves the lipid profile and liver and intestinal morphology of Wistar rats. Plant Foods for Human Nutrition. 2016; 71(3): 225-230.

12. De Morais EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BC, de Andrade F, Wazlawik E, Di Pietro PF, Maraschin M, da Silva EL. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. *J Agric Food Chem*. 2009 Sep 23;57(18):8316-24.
13. Ernster, L; Dallner, G (1995). Biochemical, physio- logical and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et Biophysica Acta* 1271 (1): 195–204
14. Estébanez, B. C., Mieras, M. P., Román, C. R., Ramírez, J. C. V., Salán, M. E., Castro, M. J. C., ... & Foncillas, J. P. (2019). Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 12(4), e21-e33.
15. Evans, R. M., Barish, G. D., & Wang, Y. X. (2004). PPARs and the complex journey to obesity. *Nature medicine*, 10(4), 355-361.
16. Gambero A, Ribeiro ML. The positive effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) in obesity. *Nutrients*. 2015;7(2):730-750.
17. Gau GT, Wright RS. Pathophysiology, diagnosis, and management of dyslipidemia. *Curr Probl Cardiol*. 2006 Jul;31(7):445-86.
18. Heck CI, de Mejia EG. Yerba Mate Tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci*. 2007 Nov;72(9):R138-51.
19. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, Jenkins AL, Vuksan V. The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr*. 2016 Oct;116(8):1369-1382.
20. Inglett GE, Chen D, Liu S. Physical properties of sugar cookies containing chia-oat composites. *J Sci Food Agric*. 2014 Dec;94(15):3226-33.
21. Kong, W. J., Zhang, H., Song, D. Q., Xue, R., Zhao, W., Wei, J., ... & Jiang, J. D. (2009). Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C–dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism*, 58(1), 109-119.

22. Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., ... & Jiang, J. D. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature medicine*. 2004; *10*(12): 1344-1351.
23. Kulczyński, B., Kobus-Cisowska, J., Taczanowski, M., Kmiecik, D., & Gramza-Michałowska, A. The Chemical Composition and Nutritional Value of Chia Seeds-Current State of Knowledge. *Nutrients*. 2019; *11*(6): 1242.
24. Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, Hua Y, Ju D, Zhang D, Cooper R, Chang M. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem*. 2000; *48*(11): 5220-5.
25. Miguel Soca, P. E. Dislipidemias. *Acimed*. 2009; *20*(6): 265-273.
26. Morera, C. A. V. Fármacos hipolipemiantes. *Revista médica de Costa Rica y centroamerica*. 2013; *70*(607): 529-537.
27. Muñoz, O., García, Á. A., Fernández, D. G., Higuera, A. M., Ruiz, Á. J., Aschner, P., ... & Villalba, Y. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con estatinas. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2015; *22*(1): 14-21.
28. Nguyen TPT, Garrahan MA, Nance SA, Seeger CE, Wong C. Assimilation of Cholesterol by *Monascus purpureus*. *J Fungi (Basel)*. 2020; *6*(4): 352.
29. Pang, B., Zhao, L. H., Zhou, Q., Zhao, T. Y., Wang, H., Gu, C. J., & Tong, X. L. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology*. 2015.
30. Real, J. T., & Ascaso, J. F. (2021). Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis: Publicación Oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*. 2021; *33*: 3-9.
31. Sampson, M., Ballout, R. A., Soffer, D., Wolska, A., Wilson, S., Meeusen, J., Donato, L. J., Fatica, E., Otvos, J. D., Brinton, E. A., Rosenson, R. S., Wilson, P., Amar, M., Shamburek, R., Karathanasis, S. K., & Remaley, A. T. A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. *Lipids in health and disease*. 2021; *20*(1): 170.
32. Sánchez Sánchez, J. T. Frecuencia de dislipidemias en pacientes con diabetes mellitus 2 y su relación con niveles de glucosa: factores asociados. 2009.

33. Seenivasan A, Subhagar S, Aravindan R, Viruthagiri T. Microbial production and biomedical applications of lovastatin. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(6): 701-9.
34. Seenivasan, A., Subhagar, S., Aravindan, R. y Viruthagiri, T. Producción microbiana y aplicaciones biomédicas de la lovastatina. *Revista india de ciencias farmacéuticas.* 2008; 70(6): 701-709.
35. Singh R, De S, Belkheir A. Avena sativa (Oat), a potential nutraceutical and therapeutic agent: an overview. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013; 53(2): 126-44
36. Solá, R., Masana, L., & Joven, J. Estructura y composición de las lipoproteínas. *Diálisis y trasplante: publicación oficial de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante.* 1988; 10(2): 52-56.
37. Song J, Luo J, Ma Z, Sun Q, Wu C, Li X. Quality and Authenticity Control of Functional Red Yeast Rice-A Review. *Molecules.* 2019; 24(10): 1944.
38. Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & Van Haeften, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet.* 2005; 365(9467): 1333-1346.
39. Tang, L. Q., Wei, W., Chen, L. M., & Liu, S. Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats. *Journal of Ethnopharmacology,* 2006; 108(1): 109-115.
40. Turpin-Fenoll L, Millan-Pascual J, Martin-Estefania C. Estatinas y patología neuromuscular [Statins and neuromuscular pathology]. *Rev Neurol.* 2008; 47(1): 46-51. Spanish.
41. Wu HC, Cheng MJ, Wu MD, Chen JJ, Chen YL, Chang HS, Chen KP. Secondary metabolites from the fermented rice of the fungus *Monascus purpureus* and their bioactivities. *Nat Prod Res.* 2019; 33(24): 3541-3550.
42. Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complement Ther Med.* 2012; 20(6): 466-74.
43. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2008; 57(5): 712-7.